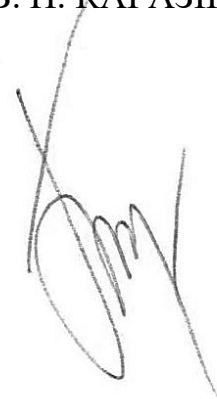


МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені В. Н. КАРАЗІНА



**ПАСІЄШВІЛІ ТАМАРА МЕРАБІВНА**

УДК:616.329/.333-008.6:616.441-002-057.87-078-092:612.015.11(043.3)

**ПАТОГЕНЕТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ  
СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ І НЕСПЕЦИФІЧНОГО ЗАХИСТУ  
В РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ  
РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ МОЛОДОГО ВІКУ  
З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Харків – 2021

Дисертацією є кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.  
Робота виконана в Харківському національному медичному університеті  
Міністерства охорони здоров'я України.

**Науковий  
консультант:**

доктор медичних наук, професор, заслужений діяч  
науки і техніки України  
**Ковальова Ольга Миколаївна,**  
Харківський національний медичний університет  
МОЗ України,  
професор кафедри загальної практики – сімейної  
медицини та внутрішніх хвороб.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор  
**Дорофєєв Андрій Едуардович,**  
Національний університет охорони здоров'я України  
імені П. Л. Шупика МОЗ України,  
завідувач кафедри терапії і геріатрії;

доктор медичних наук, старший науковий  
співробітник  
**Тихонова Тетяна Михайлівна,**  
Харківський національний університет імені  
В. Н. Каразіна МОН України,  
завідувач кафедри внутрішньої медицини;

доктор медичних наук, професор  
**Колеснікова Олена Вадимівна,**  
ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої  
НАМН України»,  
заступник директора з наукової роботи.

Захист відбудеться 28 вересня 2021 р. о 12-00 годині на засіданні спеціалізованої  
вченої ради Д 64.051.33 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна  
за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 6, ауд. 580.

З дисертацією можна ознайомитись у Центральній науковій бібліотеці Харківського  
національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків,  
майдан Свободи, 4.

Автореферат розісланий «25» серпня 2021 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 64.051.33



Тетяна ЛЯДОВА

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** У всьому світі зростає кількість неінфекційних захворювань з ознаками ураження різних систем організму. Множинність хронічних патологічних станів є загальним феноменом, характерним як для країн з низьким та середнім рівнем життя, так і країн з високими прибутками (WHO, World health statistics, 2014, Afshar S. et al., 2015, Mori T., 2019). Внаслідок збільшення тривалості життя людей відзначається зростання популяційного показника коморбідності з 12,9 % до 95,1 % (Murray C. L. et al., 2015, Fabbri E. et al., 2015). В клінічній практиці коморбідність проявляється тяжким перебігом хвороб, частими госпіталізаціями, зниженням якості життя хворих, збільшенням витрат на лікування, що здійснює економічне навантаження на систему охорони здоров'я, особливо її первинної ланки (Sum G. Et al., 2019, Nicholson K. et al., 2019).

До захворювань, що в останні роки збільшили свій пул серед хронічних неінфекційних хвороб, відноситься гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) та автоімунний тиреоїдит (АІТ). На теперішній час ГЕРХ не тільки виділена в самостійну нозологічну форму, але й за статистичними викладками випереджає інші захворювання травного тракту (Eusebi L. H. et al., 2018, Antunes C. et al., 2021). ГЕРХ зустрічається у понад 40-50 % населення, характеризується варіабельністю клінічних проявів та розвитком ускладнень (Фадєєнко Г. Д. та ін., 2015, Колеснікова О. В. та ін., 2019, Дорофєєв А. Е. та ін., 2019, Savarino E. et al., 2017, Richter J. E., Rubenstein J. H., 2018). Маніфестація ГЕРХ може з'явитися вже в молодому віці внаслідок глобалізації технологій, збільшення несприятливих екологічних чинників сучасного середовища (Martinucci I. et al., 2018, Yamasaki T. et al., 2018, Awadalla N. J., 2019). Іншою нозологічною формою, що може виникати у осіб молодого віку, є автоімунний тиреоїдит, який зустрічається у 5-10 % населення (Тихонова Т. М. та ін., 2020, Halawani H. et al., 2017, Ragusa F. et al. 2019).

Незважаючи на значну поширеність ГЕРХ та АІТ залишаються не з'ясованими питання: яким чином ці захворювання взаємообумовлюють та взаємообтяжують одне одного. Суперечливі дані стосовно маніфестації, можливого синергізму, розвитку ускладнень в умовах коморбідної патології у молодому віці. Для клінічної практики є важливим прогнозування перебігу ГЕРХ та АІТ, що вельми утруднено внаслідок обмеження чітких критеріїв, визначення яких давало б змогу встановити подальшу маніфестацію патологічних станів, тому логічним та доцільним є встановлення ролі спільних патогенетичних ланок.

В останні роки відбулося переосмислення патогенезу захворювань, для яких характерним є запальний процес внаслідок тривалого впливу стресових факторів на тлі пролонгованого напруження адаптаційних можливостей імунної системи. Це призвело до створення новітньої парадигми патофізіологічного каскаду, який представлено молекулярними комплексами з множинними ефектами і розглядаються як головні механізми системного запалення та отримали назву – інфламасоми (Lamkanfi M., Dixit V. M., 2014). Складові

інфламасоми є молекулярною платформою для активації каспази-1 і цистеїнової протеази, яка розщеплює неактивні форми цитокінів-попередників – інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) та інтерлейкіну-18 (ІЛ-18) з утворенням їх активних форм (Sharma D., Kanneganti T. D., 2016). Встановлено, що каспаза-1 є індуктором піроптозу, це форма літичної клітинної смерті при запаленні, що має ознаки як апоптозу, так і некрозу (Latz E. et al., 2013, Shi J. et al., 2015, Xi H. et al., 2016). ІЛ-1 $\beta$  – потужний медіатор запалення системного рівня, що активує утворення інших медіаторів, таких як фактор некрозу пухлини- $\alpha$  і інтерлейкін-6 (Goh G. et al., 2020). Серед регуляторних медіаторів запалення унікальне місце посідає ІЛ-18, як ключовий цитокін, що приймає участь у формуванні набутого та вродженого імунітету (Nakanishi K., 2018).

Порушення в системі інфламасом і регуляції каспаз розглядають як чинники розвитку певних автоімунних захворювань та хронічних запальних процесів (Bolívar B. E. et al., 2019). Симулами активації інфламасом є мікробні, вірусні продукти, разом з тим важливо, що тригерами можуть бути інші чинники ендогенного походження та екзогенні пошкоджуючі фактори, навіть тютюнопаління (Man S. M. et al., 2017, Zheng Z. et al., 2020, Li G., 2020). Завдяки новітнім досягненням в галузі вивчення ролі інфламасом була створена концепція синдрому хронічної системної запальної відповіді неінфекційного генезу, яка має свої специфічні особливості для кожної нозологічної форми. Серед медіаторів системної запальної відповіді провідне місце посідають цитокіни завдяки їх широкому спектру біологічної активності, участі в регуляції диференціювання, росту та загибелі клітин; імунних реакціях; репаративних процесах; ангіогенезі та запаленні; здатності до здійснення аутокринних, паракринних та ендокринних ефектів (Kovalyova O.N. et al. 2016, Kany S. et al., 2019).

З огляду на новітні наукові розробки відбулася еволюція поглядів на механізм розвитку ГЕРХ. Була запропонована альтернативна теорія патогенезу ГЕРХ, заснована на спостереженнях підвищення інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-8 при пошкодженні стравоходу в умовах моделювання цього процесу на тваринах, прижиттєвого аналізу біопсійного матеріалу та гістологічного дослідження слизової оболонки стравоходу хворих з езофагітом (Souza R. F. Et al., 2009; Dunbar K. B. et al., 2016). Таким чином було зроблено висновок, що езофагіальний рефлюкс призводить до запалення стравоходу не тільки через подразнення кислотним вмістом, а в значній мірі, через цитокін-індуковані механізми, які відіграють важливу роль в розвитку дефектів слизової оболонки (Yoshida N. Et al., 2016, Souza R. F. et al., 2017).

Встановлено, що клінічна маніфестація автоімунного тиреоїдного фенотипу в значній мірі залежить від профіля цитокінів. Підтверджено взаємозв'язок між ступенем активності автоімунних процесів в щитовидній залозі та рівнем прозапальних інтерлейкінів в периферичній крові при автоімунних тиреопатіях (Ganesh B. B et al., 2011, Mikoś H. et al., 2014, Zdor V. V., 2017). Разом з тим, в сучасній науковій літературі обмежені дані про залучення каспаз, дисбалансу про- та протизапальних цитокінів до розвитку

ГЕРХ та АІТ, що є передумовою формування ускладнень та в подальшому трансформації захворювань в злоякісний процес, тому цей напрямок досліджень є перспективним.

Як наслідок запалення, індукованого цитокінами, утворюється надлишок продуктів перекисного окиснення ліпідів, що завершується фрагментацією та деградацією ДНК та епігенетичними порушеннями з розвитком оксидантного стресу. Досліджено взаємозв'язок між перебігом ГЕРХ, запаленням і оксидантним стресом (Deng Y. et al., 2019) та дисбалансом гормонів щитовидної залози, запаленням та оксидантним стресом (Mancini A. et al., 2016). Індикатором оксидантного стресу виступає 8-ізопростан, який є одним із найбільш специфічних біологічних маркерів, що дозволяє з належним ступенем точності, достовірності та відтворення результатів дослідження надати оцінку рівня продукції вільних радикалів (Czerska M. et al., 2016, Pizzino G. et al., 2017, Sies H. et al., 2017).

Важливими є спостереження, що не зважаючи на те, що у хворих з АІТ відмічалась варіація індексів оксидантного стресу, вони були значно підвищені в порівнянні з здоровими особами, більш того, виражений оксидантний стрес виявлено не тільки при клінічних проявах гіпотиреозу (Rostami R. et al. 2013), а також при субклінічному гіпотиреозі (Ates I. Y. et al., 2015) та при еутиреозі (Baser H. et al., 2015, Ruggeri R. M., et al. 2016).

Реалізація оксидантного стресу відбувається внаслідок дії прооксидантів та зниження активності антиоксидантної системи з залученням цитозоля, ендоплазматичних структур, мембран, пероксисом, мітохондрій та визначено, що клітини оснащені системою захисту від ушкоджуючої дії активних форм кисню, які утворюються в мітохондріях (Lenaz G., 2012). Провідним ензимом детоксикації, який діє як головний скевенджер вільних радикалів та здійснює їх деактивацію, вважається марганець-супероксиддисмутаза (СОД 2) - потужний ендogenous антиоксидант мітохондріального походження (Ekoue D. N. et al., 2017).

Значну роль в здійсненні антиоксидантного захисту відіграє білок Клото, який має антиоксидантні, антиапоптичні, цитопротекторні властивості за рахунок активації продукції супероксиддисмутази 2 та пригнічення клітинного пошкодження токсичними продуктами в умовах оксидантного стресу (Lim S. W. et al., 2017, Cui W. et al., 2018, Chen H. et al., 2019).

Таким чином, в основі патогенезу захворювань багатьох органів лежать спільні механізми, а саме генетичні фактори, чинники довкілля, активація автоімунних структур, тригери психологічного та оксидантного стресу, дисфункція антиоксидантного захисту. Ці аспекти розглядались при патології травного тракту та тиреопатіях у людей різного віку здебільше при ізольованому перебігу. Суперечливі та обмежені дані стосовно клінічного фенотипу, можливого синергізму, проявів системного запального процесу, функціонування систем неспецифічного захисту, розвитку ускладнень у молодих осіб в умовах коморбідності ГЕРХ та АІТ, тому логічним та доцільним є встановлення взаємовідносин патогенетичних механізмів, які мають

універсальний характер. Відповідь можливо отримати при проведенні поглибленого наукового пошуку, що стало аргументацією проведеного дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти «Механізми формування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби із супутньою патологією та розробка методів її патогенетичної корекції у студентів» (номер державної реєстрації 0110U002441). Здобувачем проведено аналіз наукової літератури, виконано патентно-інформаційний пошук, розроблено теоретичне обґрунтування, план та методологію дослідження; здійснено обстеження тематичних хворих, сформовано базу даних, проведено інтерпретацію отриманих результатів. Здобувач брала участь у написанні наукових праць та впровадженні результатів дослідження в заклади практичної охорони здоров'я.

**Мета дослідження.** Оптимізація ранньої діагностики та підвищення ефективності прогнозування клінічного перебігу ГЕРХ при коморбідності з АІТ на підставі ідентифікації патогенетичних біомаркерів системного автоімунного запалення, індикаторів та модуляторів оксидантного стресу, компонентів системи антиоксидантного захисту, вегетативного та психоемоційного стану у осіб молодого віку.

Для досягнення мети були поставлені наступні **завдання дослідження:**

1. Визначити клінічні особливості та стан моторно-евакуаторної функції стравоходу та шлунку у хворих молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та при її поєднанні з автоімунним тиреоїдитом.

2. Вивчити морфологічні зміни слизової оболонки стравоходу у хворих з поєднаним перебігом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту.

3 Дослідити прояви вегетативної дисфункції, особистісної та ситуативної тривожності, а також оцінити якість життя у молодих пацієнтів з сукупним перебігом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту.

4. Дослідити прояви оксидантного стресу та системного запалення за результатами дослідження 8-ізопростану та рівнів каспази-1, ІЛ-1 $\beta$ , та ІЛ-18, ФНП- $\alpha$  в сироватці крові пацієнтів молодого віку з поєднаним перебігом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту.

5 Вивчити активність біомаркерів детоксифікації ксенобіотиків за показниками загальної антиоксидантної активності, рівнем глутатіону, ферментів глутатіонової системи, мітохондріальної супероксиддисмутази та білка Клото у пацієнтів молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, що перебігає на тлі автоімунного тиреоїдиту.

6. Встановити зміни рівня каспази-1, прозапальних цитокінів та ферментів антиоксидантного захисту у досліджених хворих в залежності від симптомів захворювання, емоційного статусу, показників моторно-

евакуаторного стану стравоходу та шлунку, морфологічної характеристики слизової стравоходу.

7. Визначити кореляційні зв'язки між клінічними проявами та показниками системного запалення та антиоксидантного захисту у осіб молодого віку з поєднаним перебігом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з автоімунним тиреоїдитом.

8. Визначити найбільш значимі предиктори несприятливого поєданого перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, що асоціюється з автоімунним тиреоїдитом та розробити прогностичну модель ризику розвитку тяжких ступенів езофагіту.

*Об'єкт дослідження* – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба в поєднанні з автоімунним тиреоїдитом.

*Предмет дослідження:* клінічні показники, гормональний профіль щитовидної залози, моторно-евакуаторний стан стравоходу та шлунку за даними ультразвукового дослідження, морфологічна характеристика слизової оболонки стравоходу, вегетативна дисфункція за опитувальником О.М. Вейна, індекс Кердо, емоційні порушення за опитувальником Спілбергера-Ханіна, якість життя за стандартизованим опитувальником SF-36, маркер оксидантного стресу – 8-ізопростан, індикатори імунного запального профілю – протеолітичний ензим каспаза-1, прозапальні цитокіни – інтерлейкін-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), інтерлейкін-ІЛ-18 (ІЛ-18), фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), показники системи антиоксидантного захисту: загальна антиоксидантна активність (ЗАА), відновлений глутатіон (ГТв), глутатіонпероксидаза (ГПО), глутатіонредуктаза (ГТр), марганець-супероксиддисмутаза (СОД2), модулятор оксидантного стресу – білок Клото.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, лабораторні, психологічні, інструментальні, морфологічні, імуноферментні, статистичні.

**Наукова новизна.** Розроблена концепція прогнозування клінічного перебігу ГЕРХ при коморбідності з АІТ на підставі визначення проявів оксидантного стресу, маркерів автоімунного запалення, дисбалансу компонентів антиоксидантної системи, вегетативної дисфункції та психоемоційних порушень у осіб молодого віку.

Встановлено несприятливий клінічний фенотип ГЕРХ у молодих осіб при наявності коморбідності з АІТ. Аналіз виразності провідних симптомів за сумою балів опитувальника GerdQ виявив достовірно більшу ступінь експресивності печії та дисфагії при поєданому перебігу захворювань в порівнянні з ізольованою ГЕРХ. Ерозивний варіант ураження стравоходу визначено достовірно частіше у хворих основної групи, одночасно збільшувалася кількість хворих з тяжкими ступенями езофагіту – В та С. При дослідженні моторно-евакуаторної функції шлунку визначена вірогідна різниця в показниках діаметру стравохідного отвору діафрагми, товщини стінки стравоходу та товщини стравоходу в нижній третині між хворими основної групи та пацієнтами на ізольовану ГЕРХ.

Продemonстровано у обстежених хворих прояви вегетативної дисфункції, асоціацію симпатикотонії і парасимпатикотонії з симптомами ГЕРХ та морфологічними змінами слизової оболонки стравоходу, переважання ваготонії при наявності ерозивного процесу. Поєднання ГЕРХ та АІТ характеризується високим рівнем особистісної та ситуаційної тривожності, які є преморбідною основою формувань соматогеній та обумовлюють резистентність хворих до терапії.

Доповнено наукові дані щодо ролі 8-ізопростану як індикатора акумуляції вільних радикалів з подальшим розвитком оксидантного стресу. Показано, що рівень 8-ізопростану відрізнявся в залежності від нозологічної форми та характеризувався збільшенням показника в порівнянні з особами контрольної групи, при цьому максимальні значення були у хворих з поєднанням ГЕРХ та АІТ; його зменшення спостерігали у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ та мінімальне значення - у хворих з АІТ.

Уперше представлені докази активації циркулюючого біомаркеру інфламасом, а саме каспази-1, у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ. Активність даного ферменту вірогідно перевищувала показники контролю як у осіб з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ, так і при ізольованих варіантах даних захворювань. Так, при ізольованій ГЕРХ рівень каспази-1 у 2,4 рази перевищував дані контролю, при наявності АІТ – у 1,35 разів. Рівень каспази-1 був найвищим при поєднанні ГЕРХ та АІТ - у 2,7 разів вище за норму.

Визначено у обстежених хворих асоціацію клінічних проявів з рівнем активних прозапальних цитокінів, які утворюються внаслідок протеолітичної дії каспази-1, а саме – інтерлейкін-1 $\beta$  та інтерлейкін-18.

Активність ІЛ-1 $\beta$  у пацієнтів основної групи зростала у 7,1 разів та у групі порівняння з ГЕРХ – майже у 4 рази. При співставленні вмісту ІЛ-1 $\beta$  між основною групою та групами порівняння визначено його вірогідне підвищення майже у 2 рази у хворих з автоімунним запаленням та у 1,8 рази при ізольованій ГЕРХ. Встановлено, що активність ІЛ-18 також перевищувала показники контролю як у осіб з коморбідністю ГЕРХ та АІТ, так і при ізольованих АІТ та ГЕРХ. Виявлено кореляційні зв'язки між результатами анкетування за опитувальником GerdQ, показниками системного запалення та антиоксидантного захисту у осіб молодого віку.

Встановлено патогенетичну роль прозапальних цитокінів інтерлейкіну-1 $\beta$ , інтерлейкіну-18 та фактору некрозу пухлин- $\alpha$  в формуванні морфологічних змін стравоходу. Ерозивний процес у хворих, як основної групи, так і групи порівняння, супроводжувався достовірним збільшенням рівнів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-18 та ФНП- $\alpha$  проти її неерозивного ураження.

Уперше встановлено у хворих з ГЕРХ та АІТ підвищення експресії супероксиддисмутази 2, яке має мітохондріальне походження та є головним механізмом неспецифічного захисту тканин та органів від стресорів, в тому числі фактору некрозу пухлин- $\alpha$ . Збільшення рівня марганець-супероксиддисмутази можна пояснити компенсаторною відповіддю на оксидантний стрес, що формується у молодих хворих при збереженні



адаптивної відповіді в умовах дії на слизову оболонку стравоходу та шлунку різних стресорів, які стимулюють продукцію вільних радикалів з наступним пошкодженням органу та моторно-секреторними порушеннями.

Уперше комплексно досліджено у обстежених хворих стан антиоксидантної системи за рівнем загальної антиоксидантної активності, складових глутатіонової системи – глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та відновленого глутатіону та мітохондріальної супероксиддисмутази. Встановлено дисбаланс у направленості змін показників позаклітинного та клітинного походження, пригнічення повноцінного захисту на рівні первинної ланки з залученням адаптивної реакції на мітохондріальному рівні, що відтворює дефект в системі неспецифічного захисту, як патогенетичної ланки формування ушкодження стравоходу при патології щитовидної залози і має у осіб із студентської когорти прогностичне значення стосовно формування взаємного обтяженого перебігу коморбідної патології ГЕРХ та АІТ.

Уперше доведено варіації клінічної маніфестації гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в залежності від активності білка Клото, який одним із напрямків своєї дії має вплив на генерацію мітохондріального антиоксидантного ферменту. Збільшення його рівня у хворих основної групи та ізольованому перебігу захворювань відтворює компенсаторну реакцію системи неспецифічного захисту в молодому віці.

Уперше показано вплив екзогенного пошкоджуючого фактору - тютюнопаління на рівень прозапальних цитокінів у обстежених осіб. Так встановлено підвищення рівня ФНП- $\alpha$  у курців в групі хворих з ізольованою ГЕРХ та підвищення рівня інтерлейкіну-18 у пацієнтів з ізольованою АІТ, зниження рівня загального антиоксидантного захисту та складових глутатіонової системи, супероксиддисмутази, білка Клото при поєднаному перебігу захворювань. Ці дані підтверджують роль ксенобіотиків в патогенезі ГЕРХ і АІТ.

За допомогою дискримінантного аналізу у хворих з ГЕРХ розроблено модель прогнозування тяжких ступенів езофагіту, що сконструйована з біомаркерів: 8-ізопростан, каспаза-1, інтерлейкін-1 $\beta$ , інтерлейкін-18, фактор некрозу пухлини- $\alpha$ , загальна антиоксидантна активність, відновлений глутатіон, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, супероксиддисмутаза 2, білок Клото. За результатами проведеного статистичного аналізу найбільш інформативним для проведення диференціальної діагностики виявився набір показників: загальна антиоксидантна активність, супероксиддисмутаза 2, білок Клото.

**Практичне значення.** При виявленні у людини молодого віку скарг на печію, наявності обтяженого анамнезу у вигляді зловживання гострої їжею, недотримання режиму харчування, розумових перевантажень лікарю первинної ланки потрібно рекомендувати такий особі пройти обстеження згідно протоколу та додатково призначити дослідження моторно-евакуаторного стану стравоходу та шлунку і секреторної функції шлунку з метою персоніфікації лікувальної тактики у разі виявлення ГЕРХ.

На підставі виявлення в дослідженні у хворих молодого віку феномену вегетативних та психосоматичних порушень, що маніфестуються відповідною клінічною симптоматикою, доцільно використання опитувальників для оцінки преморбідного стану, що дозволить лікарям оптимізувати ранню діагностику ГЕРХ.

Визначення вмісту 8-ізопростану, каспази-1- та ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-18 та ФНП- $\alpha$  у хворих на ГЕРХ із супутнім АІТ дасть змогу лікарям терапевтичних та гастроентерологічних напрямків стратифікувати пацієнтів з ризиком розвитку ускладнень.

Комплексне дослідження антиоксидантної системи з включенням визначення рівнів загальної антиоксидантної активності, відновленого глутатіону, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, СОД2, надасть додаткові критерії оцінки компенсаторних властивостей організму, що сприятиме підвищенню ефективності предикторних заходів у хворих на ГЕРХ та АІТ.

Відповідно до результатів дослідження, ступінь порушень в системі запальної відповіді та антиоксидантного захисту, як патогенетичних чинників ГЕРХ та АІТ, можливо використовувати лікарями практичної ланки охорони здоров'я в студентській популяції в якості предикторів коморбідності щодо удосконалення профілактики та корекції лікування патологічних станів

Розроблена за допомогою багатовимірної статистики дискримінантного аналізу модель прогнозування ризику розвитку тяжких ступенів езофагіту з виділенням найбільш інформативних показників (загальна антиоксидантна активність, супероксиддисмутаза 2, білок Клото) надає лікарям загальної практики - сімейної медицини стратегію індивідуалізації хворих молодого віку з ГЕРХ та АІТ з розробкою диференційованих лікувальних схем.

Отримані результати дисертаційної роботи впроваджені в діяльність закладів практичної охорони здоров'я: науково-навчального медичного комплексу «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, м. Харків; Комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 2» м. Запоріжжя; КП «Криворізька міська лікарня № 8» м. Кривий Ріг; Комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги» м. Тернопіль, клінічний санаторій «Великий Луг» м. Запоріжжя; «Університетська клініка Одеського національного медичного університету», поліклінічне відділення, м. Одеса; у навчальний процес кафедри сімейної медицини Сумського державного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є особистою науковою працею. Автором на основі вивчення літературних та пріоритетних розробок, обґрунтована тема дисертації, сформована мета, завдання та способи їх розв'язання. Здобувач самостійно інтерпретувала результати дослідження, провела систематизацію, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, обґрунтування наукових положень. На підставі отриманих результатів сформулювала висновки та

практичні рекомендації; забезпечила впровадження в клінічну практику результатів дослідження, представила основні положення дисертації на наукові конференції.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи оприлюднено та обговорено на науково-практичних конференціях: міжнародній науково-практичній конференції «Здоров'є для всіх»: (м. Пінськ, Республіка Білорусь, 18-19 квітня 2019 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Одеса, 7-8 травня 2019 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої до 100-річчя від дня народження академіка Л. Т. Малої (м. Харків, 11-12 квітня 2019 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Профилактическая медицина: сегодня и завтра» (Узбекистан, Андижан, 7-8 червня 2019 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої до 100-річчя від дня народження академіка Л. Т. Малої (м. Харків, 15 -16 жовтня 2019 р.); на IX з'їзді ендокринологів України (м. Харків, 19-22 листопада 2019 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальные проблемы медицины» (м. Гродно, Республіка Білорусь, 24 січня 2020 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Університетська клініка. Мультиморбідність і коморбідність у поліпрофільній лікарні» (м. Харків, 22 травня 2020 р.); II-й міжнародній науково-практичній інтернет-конференції (м. Дніпро, 17-18 серпня 2020 р.), International scientific and practical conference “Modern science: problems and innovations” (Stockholm, Sweden, September 20-22, 2020); International scientific and practical conference “World science: problems, prospects and innovations” (Toronto, Canada, October 1-3, 2020); міжнародній науково-практичній конференції Актуальные проблемы медицины (м. Гродно, Республіка Білорусь, 24 січня 2020 р.); міжнародній науково-практичній конференції Двадцять Данилевських читання «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (м. Харків, 4-5 березня 2021 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні» (м. Харків, 22-23 квітня 2021 р.); The XXIII International Science Conference «Theory, practice and science», (Tokyo, April 27-30, 2021); на міжнародній науковій конференції, присвяченій 75-річчю від дня народження професора Барковського Є. В. «Физико-химическая биология как основа современной медицины» (м. Мінськ, Республіка Білорусь, 24 квітня 2021 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 43 роботи, в тому числі 27 статей у наукових фахових виданнях, з яких 22 – у фахових виданнях України (15 - одноосібні); 4 статті індексовані міжнародними наукометричними базами SCOPUS та Web of Science; 4 статті у виданнях іноземних держав, 16 публікацій у матеріалах наукових конференцій та конгресів.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 361 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, 8 підрозділів власних досліджень, обговорення отриманих даних, висновків,

практичних рекомендацій. Список використаної літератури містить 496 джерел, з них – 44 кирилицею та 452 латиницею. Дисертацію ілюстровано 69 таблицями та 61 рисунком.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** До дослідження було залучено 207 осіб – студентів навчальних закладів м. Харкова, які перед початком обстеження підписали інформовану згоду, рекомендовану етичними комітетами з питань біомедичних досліджень законодавства України щодо охорони здоров'я, Гельсінської декларації 2000 року і директив Європейського товариства 86/609 про участь людей в медико-біологічних дослідженнях.

Критеріями включення до дослідження були: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба без ускладнень, автоімунний тиреоїдит в еутиреоїдному стані; студентська спільнота віком 18-25 років. Критерії виключення із дослідження: наявність супутньої патології органів травлення, інших ендокринних захворювань, патології серцево-судинної та дихальної систем, системних захворювань сполучної тканини, хвороб нирок, онкозахворювань.

До основної групи увійшло 120 хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ. Для визначення впливу кожної з нозологій на показники, що вивчали, було сформовано дві групи співставлення: 45 хворих з ізольованою ГЕРХ та 42 особи на ізольований АІТ. Контрольні показники досліджень були отримані при обстеженні 20 практично здорових осіб.

Діагноз ГЕРХ було вперше встановлено у 43 пацієнтів (35,8 %) основної групи та у 17 осіб (37,8 %) з ізольованим перебігом ГЕРХ. Тривалість анамнезу за ГЕРХ від 1 до 3 років реєстрували у 77 (64,2 %) та 28 осіб (62,2 %) відповідно. Вперше встановлений АІТ був у 32 пацієнтів (26,7 %) основної групи та у 14 осіб (33,3 %) з ізольованим перебігом АІТ. Тривалість анамнезу за АІТ від 1 до 3 років встановили у 88 (73,3 %) та 28 осіб (66,7 %) відповідно. Визначення нозології включало оцінку скарг хворих, показників об'єктивних і додаткових методів дослідження з інтерпретацією отриманих результатів згідно протоколів ведення хворих з даними захворюваннями.

При встановленні діагнозу ГЕРХ дотримувалися рекомендацій Монреальського консенсусу (2006 р.) та протоколів ведення пацієнтів з цією нозологією. Форму захворювання з урахуванням візуальних змін (неерозивна чи ерозивна) оцінювали при проведенні відеоезофагогастродуоденоскопічного дослідження (ЕФГДС) (система «Fuginon», Японія), ступінь езофагіту оцінювали згідно Лос-Анджелеської класифікації (1994 р.). При проведенні ЕФГДС отримували біоптати слизової оболонки стравоходу. Морфометричне дослідження зразків проводили за допомогою мікроскопу Olympus DP-Soft (Німеччина). Морфологічні дослідження біоптатів слизової оболонки стравоходу виконували на кафедрі патологічної анатомії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Моторно-евакуаторну функцію оцінювали при ультразвуковому дослідженні шлунку та нижньої третини стравоходу. Визначення рівня рН у

шлунку та стравоході проводили на апараті ІКЖ-2 (Україна) за стандартною методикою.

При встановленні діагнозу АІТ проводили комплексну оцінку пальпаторних та інструментальних змін у щитоподібній залозі, показників тесту на наявність антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну. Функцію залози оцінювали при вивченні вмісту тиреотропного гормону, вільного тироксину та вільного трийодтиронину. Ультразвукове дослідження щитовидної залози виконували за стандартною методикою (апарат Mindray DC-60 Exp, Китай). Підтвердженням наявності тиреоїдиту аутоімунного генезу було підвищення вмісту антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну. В той же час функція щитоподібної залози відповідала еутиреоїдному стану, тобто досліджені показники тиреотропного гормону, вільного трийодтиронину та вільного тироксину дорівнювали норми. Всі хворі були консультовані ендокринологом.

Рівень ензиму каспаза-1 визначали у сироватці крові за допомогою комерційної тест-системи виробництва фірми «Elabscience» (ELISA, США). Активність ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-18, ФНП- $\alpha$  досліджували з використанням комерційних наборів «Bender MedSystems GmbH» (Австрія) згідно запропонованих методик. Вміст 8-ізопростану визначали у сироватці крові методом імуноферментного аналізу з використанням реактивів «Isoprostane (8-iso-PgF2 $\alpha$ ) Serum, Tissue Elisa kit, BioAssay» («USBiological», США). Оцінка активності ензимів антиоксидантної системи включала визначення показників ЗАА, ГТв, ГПО, ГТр, СОД2 сироватки крові імуноферментним методом за допомогою реактивів комерційних тест-систем виробництва фірми «Elabscience» (ELISA, США). Білок Клото досліджували імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів фірми «Elabscience» (ELISA, США).

Дослідження зазначених параметрів проводили у центральній науково-дослідній лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Для оцінки вкладу вегетативної дисфункції у розвиток ГЕРХ, що перебігає на тлі аутоімунного запалення щитовидної залози, було використано анкету-опитувальник О.М. Вейна, в який наведені запитання, що дозволяють оцінити стан вегетативної нервової системи. Аналіз симпатичної або парасимпатичної спрямованості вегетативних змін визначали на підставі підрахунку індексу Кердо. З метою визначення показників емоційного стану, асоційованого з психосоматичними порушеннями, у обстежених хворих використовували анкету-опитувальник Спілбергера - Ханіна. Якість життя пацієнтів досліджувалася за допомогою стандартизованого неспецифічного опитувальника SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status). Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали методами варіаційної статистики з використанням ліцензійного програмного забезпечення Statistica Basic Academic 13 for Windows En локальна. Побудову алгоритму диференціальної діагностики проводили за допомогою методу багатовимірної статистики дискримінантного аналізу.

**Результати дослідження.** Основною скаргою хворих ГЕРХ була печія, яка зустрічалася у всіх хворих обох груп. Причому ступінь виразності, частота та тривалість печії мали різну характеристику. З найбільшою частотою печія носила слабку інтенсивність: її прояви мало 44,6 % хворих з коморбідністю ГЕРХ та АІТ та 50 % - на ізольовану ГЕРХ. Помірна інтенсивність печії була притаманна 38,6 % та 36,7 % пацієнтам відповідно; в інших випадках (16,9 % та 13,3 %) її клінічна ознака відповідала вираженому прояву. Появу печії пацієнти частіше реєстрували в день (71,1 % та 63,3 % осіб відповідно); але вночі майже половина хворих основної групи (49,4 %) та більш ніж третина осіб групи порівняння (36,7 %) скаржилися на її появу. Значна частота даного симптому, а саме щоденна її реєстрація (54,2 % та 56,7 % відповідно) привносила дискомфорт в поведінку пацієнтів та впливала на якість життя. Значно рідше визначали болі в епігастральній ділянці, які реєстрували у 15,8 % осіб основної групи та 13,3 % пацієнтів групи порівняння. Дисфагія була притаманна 6,7 % та 4,4 % хворим відповідно; та скарги на нудоту мали 11,7 % та 8,9 % обстежених.

Проведено анкетування хворих з використанням міжнародного стандартизованого опитувальника Gerd-Q. За умови наявності АІТ печія виникала 4-7 разів на тиждень у 77,5 % хворих проти 60 % у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ; нічні епізоди печії з розладами сну – у 65,0 % та 31,1 % відповідно. Необхідність застосування додаткових медичних препаратів для зменшення симптомів хвороби визначали 43,3 % та 20 % хворих відповідно. Аналіз виразності провідних симптомів за сумою балів опитувальника GerdQ виявив достовірно більшу ступінь експресивності печії у пацієнтів з ГЕРХ та АІТ ( $p=0,03$ ).

Візуальне дослідження стану слизової оболонки стравоходу при проведенні ЕФГДС дозволило визначити ерозивний варіант ураження стравоходу у 34 пацієнтів основної групи (28,3 %) та 11 (24,4 %) групи порівняння ( $\chi^2=5,233$   $df=2$ ,  $p=0,652$ ). Проведена оцінка ступеню рефлюкс-езофагіту згідно Лос-Анджелеської класифікації. Встановлено, що при поєднанні ГЕРХ та АІТ реєструвалися більш тяжкі стадії езофагіту (стадії В та С визначали у 76,4 % осіб) проти групи порівняння з ізольованою ГЕРХ, де більшість хворих складали пацієнти зі стадією А (63,3 %).

При визначенні моторно-евакуаторної функції шлунку було встановлено, що в осіб з ізольованою ГЕРХ та при її поєднанні з АІТ спостерігалось вірогідне збільшення ( $p<0,05$ ) показників товщини стінки стравоходу проти контролю, діаметру стравохідного отвору діафрагми та товщини стінки стравоходу у його нижній третині. Означені зміни були результатом розвитку запального процесу як у стравоході в цілому, так і призводили до порушення дії нижнього стравохідного отвору. У хворих на ізольовану ГЕРХ та при її коморбідності з АІТ було визначено формування гастроєзофагеального рефлюксу. Об'єм рефлюксу в основній групі склав в середньому ( $5,5\pm0,32$ ) мкл, в групі порівняння – ( $5,1\pm0,14$ ) мкл та не мав достовірних відмінностей між групами ( $p>0,05$ ).

Вивчено стан секреторної функції шлунку: визначали рівень кислотності у тілі, антральній частині та нижній третині стравоходу. Встановлено, що отримані показники рН шлункового соку були достовірно нижче в усіх вивчених відділах шлунку та стравоходу при порівнянні з результатами контролю, як у групі з поєднаною патологією, так і в групі порівняння ( $p < 0,05$ ).

Проведено кореляційний аналіз між дослідженими показниками та виразністю окремих клінічних проявів. Було встановлено зв'язок середньої сили між товщиною стінки стравоходу та виразністю печії ( $r=0,41$ ), відрижки ( $r=0,37$ ) та регургітації ( $r=0,46$ ),  $p < 0,05$ . Також відмічався прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем виразності скарг на відрижку та діаметром стравохідного отвору діафрагми ( $r=0,68$ ;  $p < 0,05$ ).

Проведено патоморфологічне вивчення біоптатів, отриманих із слизової оболонки стравоходу. При дослідженні біопсійного матеріалу в обох групах хворих звертали на себе увагу істотні зміни багатошарового плоского епітелію: доволі часто стратифікація його шарів була порушена, відзначалася гіперплазія базальної зони і подовження стромальних сосочків. Як правило, товщина базального шару формується кількома клітинами і становить менше 15 % загальної товщини епітелію, а довжина сосочків не перевищує 50 % (Savarino E. et. al., 2013, Vieth M., et. al., 2016). Однак, у досліджуваних групах товщина базальної зони епітелію була більшою як у абсолютному значенні, так і по відношенню до загальної товщини епітелію.

Основними морфологічними ознаками рефлюкс-езофагіту в обох групах були: потовщення базального шару; подовження сполучнотканинних сосочків; міжклітинний набряк з розширенням міжклітинного простору; дистрофічні зміни з вакуолізацією цитоплазми, а місцями осередкові некротичні зміни епітеліальних клітин; наявність вираженої запальної інфільтрації у підслизовому прошарку. Незважаючи на те, що вищенаведені ознаки виявляли як у пацієнтів з поєднанням ГЕРХ та АІТ, так і з ізольованою ГЕРХ, при порівнянні між групами було виявлено деякі відмінності цих показників.

Коморбідний перебіг ГЕРХ та АІТ у пацієнтів з неерозивною ГЕРХ приводив до статистично більш виразної дезорганізації епітелію слизової оболонки стравоходу за рахунок гіперплазії базального шару, набряку шипуватого та базального шарів, розширення міжклітинного простору, подовження та деформації сполучено-тканинних сосочків. Так, потовщення епітелію у осіб основної групи відбувалося переважно за рахунок базального прошарку. Характерними ознаками ГЕРХ також слід вважати ознаки підслизового фіброзу, виражені дистрофічні, а місцями некротичні зміни епітеліоцитів та наявність запальної інфільтрації у підслизовому прошарку, при цьому наявність супутнього АІТ, хоча й недостовірно, посилювала виразність даних девіацій.

Встановлено, що перебіг хронічних захворювань внутрішніх органів сприяє формуванню вегетативної дисфункції, з метою характеристики якої було використано опитувальник О.М.Вейна. Серед проявів вегетативної дисфункції з найбільшою частотою реєстрували: зміни кольору шкіри при

хвилюванні (91,7 %), підвищену пітливість (85 %), серцебиття (77,5 %), появу диспепсичного синдрому (67,5 %), головний біль (50,8 %), зниження працездатності та швидку втому (85,8 %), порушення сну (79,3 %). Анкетування хворих на ГЕРХ та АІТ дозволило встановити, що 15 і більше балів мали 97 осіб (80,8 %). Тобто прояви вегетативної дисфункції часто супроводжують дані нозології. При проведенні анкетування груп порівняння встановлено, що у хворих на ізольовану ГЕРХ часто зустрічались такі прояви, як: підвищена пітливість, відчуття серцебиття, порушення функцій шлунково-кишкового тракту, зниження працездатності, швидка втома та порушення сну при порівнянні з групою пацієнтів з АІТ ( $p < 0,05$ ). У хворих з коморбідністю ГЕРХ та АІТ статистично частіше зустрічались зміни кольору обличчя при хвилюванні, підвищена пітливість, відчуття серцебиття, порушення з боку шлунково-кишкового тракту, головний біль, зниження працездатності та порушення сну ( $p < 0,05$ ). Кореляційний аналіз не виявив залежності між проявами вегетативної дисфункції та статтю ( $r = -0,05$ ) і морфологічною формою ураження слизової оболонки стравоходу ( $r = 0,08$ ).

Проведено кореляційний аналіз між результатами опитувальників Gerd-Q та Вейна. Кількість балів, отриманих за результатами анкетування Gerd-Q у групі хворих із поєднаним перебігом нозологій, мала прямий кореляційний зв'язок з одержаними балами при використанні опитувальника Вейна ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,05$ ). Динамічне спостереження через 2-3 місяці за 97 особами основної групи з проявами вегетативної дисфункції показало позитивну динаміку за всіма показниками, але зберігались поодинокі прояви дисфункції, хоча й менш виразні, такі, як: зниження працездатності, швидка втома, відчуття серцебиття, завмирання, «зупинки серця», підвищена пітливість, зміни кольору обличчя при хвилюванні.

Беручи до уваги участь вегетативної нервової системи у розвитку патології органів травлення на тлі ендокринної дисфункції, доречно очікувати порушення моторної та секреторної функції верхніх відділів травного тракту у осіб з дисрегуляцією симпатичного та парасимпатичного відділів. Згідно класичних уявлень, патогенетичною ланкою ГЕРХ є рефлюкс до стравоходу вмісту із шлунку або дванадцятипалої кишки в результаті порушення моторно-евакуаторної функції езофагеальної та гастродуоденальної зони. Тобто одним з найбільш важливих механізмів розвитку ГЕРХ вважається дефект перистальтики стравоходу і дисфункція нижнього стравохідного сфінктеру, які виникають внаслідок дисбалансу вегетативної нервової системи. Зменшення симпатичної активності і збільшення парасимпатичної активності може знижувати тонус нижнього стравохідного сфінктеру, сприяти зростанню кількості і тривалості його спонтанних релаксацій, прогресуючих в патологічний рефлюкс з подальшим пошкодженням слизової оболонки стравоходу. Таким чином, функціональні порушення призводять до структурних змін з маніфестацією в запальний процес та виникнення ерозій. Тому, наступним етапом роботи було визначення співвідношення різних гілок вегетативної нервової системи, а саме, превалювання симпатичної або



парасимпатичної направленості. З цією метою було розраховано індекс Кердо. Отримані результати дослідження дозволили стверджувати, що в обох групах хворих з ГЕРХ індекс Кердо відповідав переважанню симпатікотонії та дорівнював  $9,2 \pm 2,3$  в основній групі та  $10,1 \pm 1,8$  в групі порівняння з ізольованою ГЕРХ. У хворих з ізольованим перебігом АІТ спостерігали вегетативну рівновагу – ейтонію за показником індекса Кердо, що становив  $0,7 \pm 1,3$ . Ерозивний процес у слизовій оболонці стравоходу відбувався на тлі переважання ваготонії, на відміну від неущкодженої слизової оболонки ерозіями, де мова йшла про напругу симпатичного відділу вегетативної нервової системи.

Перебіг ГЕРХ у осіб молодого віку відбувається на тлі особистісно-ситуативного тривожного дисонансу (Опарін О.А., Тонкіх Д.О., 2019). Означена теза була підґрунтям до проведення анкетування досліджених хворих з використанням опитувальника Спілбергера-Ханіна. Опитування проводилося за двома анкетами, які визначали ситуативну та особистісну тривожності. Так 31 пацієнт (25,8 %) групи з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ мав більш ніж 45 балів, що відповідало високому рівню особистісної тривожності проти 8 (17,8 %) та 4 (9,5 %) пацієнтів з ізольованими ГЕРХ та АІТ відповідно ( $p < 0,05$ ). Високий рівень реактивної тривожності виявлено у 40 (33,3 %) пацієнтів основної групи, що достовірно перевищувало показники груп порівняння – 5 хворих (11,1 %) у групі з ізольованою ГЕРХ ( $p < 0,05$ ) та 4 пацієнта (9,5 %) у групі з одноосібним перебігом АІТ ( $p < 0,05$ ). Дані психоемоційні розлади можуть погіршити клінічні прояви захворювань і сприяти їхньому частому загостренню. Повторне анкетування пацієнтів основної групи показало позитивну динаміку: показник особистісної тривожності по групі зменшився з  $(41,3 \pm 4,9)$  до  $(35,2 \pm 3,7)$  балів ( $p < 0,05$ ); реактивної тривожності – з  $(43,4 \pm 5,2)$  до  $(33,1 \pm 5,6)$  балів ( $p < 0,05$ ).

З метою визначення змін в показниках якості життя проведено тестування за опитувальником SF-36. В основній групі хворих за шкалою фізичне функціонування визначено зниження показників якості життя ( $68,4 \pm 2,7$  балів) при порівнянні з групами на ізольовані ГЕРХ та АІТ ( $74,4 \pm 3,1$  та  $85,7 \pm 3,2$  балів відповідно,  $p < 0,01$ ). Одночасно визначено пригнічення показників шкали рольового фізичного функціонування у хворих групи з поєднаною патологією ( $75,7 \pm 3,4$ ) балів проти ( $80,7 \pm 3,8$ ) балів у групі з ГЕРХ ( $p < 0,01$ ) та ( $88,3 \pm 4,1$ ) балів у групі з АІТ ( $p < 0,01$ ); та рольового емоційного функціонування до  $(68,2 \pm 3,6)$  балів у пацієнтів основної групи проти ( $74,7 \pm 2,5$ ) та ( $81,0 \pm 4,3$ ) балів у групах з ізольованим перебігом ГЕРХ та АІТ відповідно ( $p < 0,01$ ). За шкалами інтенсивність болю, загальний стан здоров'я, життєва активність та соціальна активність було встановлено статистично значущі відмінності між пацієнтами з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ та ізольованим перебігом АІТ ( $p < 0,01$ ); між пацієнтами основної групи та групою з ізольованим перебігом ГЕРХ не було визначено вірогідних розбіжностей за даними шкалами ( $p > 0,05$ ). Також значний бальний еквівалент було встановлено за шкалою психологічне здоров'я у всіх групах обстежених ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, у обстежених хворих відзначалися порушення у вегетативній, сенсомоторній та психоемоційній сферах, більше виражені при поєднаній патології, що проявлялося соматогеніями. Наявність змін як в поведінковій сфері, так і вегетативній нервовій системі, було підставою створення «сприятливого» фону для формування хронічної вісцеральної патології. Тобто, психосоматичний компонент захворювань у молодому віці визначає інтегральний вплив на клінічний перебіг, ефективність лікувальних заходів, реабілітацію, прогноз, а в цілому – на якість життя.

Привертає увагу пошук механізмів розвитку психоемоційних порушень при патологічних станах людини, при цьому особливе значення надається оксидантному стресу (Black C. N. et al., 2015, Balmusi M. et al., 2016). Біомаркером оксидантного стресу є ізомерний простагландин 8-ізопростан, продукт метаболізму в реакціях перекисного окиснення арахідонової кислоти. З огляду на вищенаведене досліджено рівень 8-ізопростану в сироватці крові обстежених осіб. Так, при поєднанні ГЕРХ та АІТ рівень 8-ізопростану у 6,9 разів перевищував показник контролю. Аналогічна спрямованість показника була зареєстрована у хворих з ізольованими ГЕРХ та АІТ (табл.1).

Таблиця 1

**Рівень 8-ізопростану в групах хворих з ГЕРХ та АІТ, що були обстежені**

Групи	8-ізопростан, пг/мл	Рівень значущості порівняно з контрольною групою <sup>1</sup>
ГЕРХ та АІТ (n=120)	14,71 (12,53; 16,17)	U=108, p<0,01
ГЕРХ (n=45)	7,23 (5,96; 9,37)	U= 426, p<0,01
АІТ (n=42)	5,71 (3,82; 6,59)	U=534, p<0,01
Контрольна група (n=20)	2,12 (1,34; 2,89)	

Примітка: <sup>1</sup> - p<0,05 - статистично значуща різниця між групами.

При аналізі рівня 8-ізопростану у обстежених хворих в залежності від тютюнопаління та гендерних особливостей достовірної різниці знайдено не було (p>0,05). Достовірна різниця між рівнями 8-ізопростану встановлена в групі з вперше виявленою ГЕРХ та діагностованим АІТ від 1 до 3 років та в групі з тривалістю ГЕРХ та АІТ від 1 до 3 років. Проведено визначення рівня 8-ізопростану в динаміці спостереження - через 3 місяці. У групах хворих з ГЕРХ відмічалось зниження рівню 8-ізопростану відносно початкових даних (p<0,01), але не було досягнуто цифр контрольної групи (p<0,01); в групі на ізольований АІТ рівень 8-ізопростану не відрізнялась від початкових показників (p>0,05).

Отримані дані стосовно наявності проявів оксидантного стресу у хворих з коморбідним перебігом ГЕРХ та АІТ узгоджуються зі спостереженнями, згідно яких надмірне надходження реактивних продуктів перекисного окиснення ліпідів є ключовим механізмом запалення травного тракту (G Aviello U.G., Knaus R., 2017). Оксидантний стрес асоціюється зі змінами рівня гормонів щитовидної залози внаслідок модифікації їхнього синтезу, активності та метаболізму, що є характеристикою тиреопатій (Ohye H., Sugawara M., 2010).

Оксидантний стрес має спільні патогенетичні ланки з процесом запалення. В нашому дослідженні характер та глибину запальної відповіді організму у молодих хворих при коморбідності ГЕРХ та АІТ оцінювали при вивченні в сироватці крові рівня цитокінів, які мають широкий спектр біологічної активності, що пов'язано з їхнім синтезом та секрецією різними типами клітин. У хворих основної групи та груп порівняння проведено дослідження рівнів прозапальні цитокіни, до яких відносять ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-18 та ФНП- $\alpha$  (табл. 2).

Таблиця 2

**Активність ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-18 та ФНП- $\alpha$  у пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та аутоімунним тиреоїдитом**

Групи хворих	ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	ІЛ-18, пг/мл	ФНП- $\alpha$ , пг/мл
ГЕРХ та АІТ (n=120)	29,6 (21,9; 35,5)	1763,4 (1451,7; 2879,2)	7,6 (5,9; 9,8)
ГЕРХ (n=45)	17,7 (15,9; 19,3)	614,6 (521,9; 721,8)	5,2 (4,2; 6,9)
АІТ (n=42)	9,5 (7,3; 11,2)	1029,2 (779,3; 1252,4)	6,4 (5,1; 7,8)
Контрольна (n=20)	4,5 (3,1; 6,3)	229,4 (198,31; 269,37)	1,7 (0,91; 2,4)

Встановлено, що рівень ІЛ-1 $\beta$  вірогідно перевищував показник норми, як у групі хворих з поєднанням ГЕРХ та АІТ ( $U=692$ ,  $p<0,01$ ), так і в групах з ізольованими ГЕРХ ( $U=249$ ,  $p<0,01$ ) та АІТ ( $U=126$ ,  $p<0,01$ ). Визначення рівня ІЛ-18 також дозволило встановити його достовірне підвищення в усіх групах хворих відносно до контрольних значень ( $p<0,01$ ). Прозапальний цитокін ФНП- $\alpha$  також достовірно перевищував показники контролю по всіх групах, з найвищими показниками у пацієнтів з поєднаною патологією ( $U=214$ ,  $p<0,01$ ).

Нами було встановлено, що у хворих з ГЕРХ та АІТ було достовірно збільшено рівень 8-ізопростану, що свідчило про акумуляцію вільних радикалів з подальшим розвитком оксидантного стресу і залученням комплексу запальних речовин (інфламасом) до патологічного процесу. Інфламасоми активуються широким спектром мікробних, метаболічних, оксидантних сигналів. Це починається з першого кроку, а саме активації Toll-подібних рецепторів (TLRs), що в свою чергу, призводить до збільшення інших компонентів інфламасом. Наступний крок полягає в активації каспази-1 (Caspase-1/Interleukin-1 converting enzyme), яка за рахунок протеолітичних процесів розщеплює попередники цитокінів ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-18, тим самим перетворює їх на активні прозапальні пептиди і запускає цитокіновий каскад. Відповідно, каспаза-1 відіграє центральну роль в клітинному імунітеті як ініціатор запальної відповіді. В нашому дослідженні встановлено, що рівень каспази-1 у хворих основної групи в 2,7 рази перевищував показник норми. В групах порівняння також визначали підвищення вмісту означеного ферменту по відношенню до норми: при ізольованому перебігу ГЕРХ – у 2,4 рази та при АІТ – у 1,3 рази (табл. 3).

Таблиця 3

**Рівень каспази-1 у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ, з ізолюваною ГЕРХ та АІТ**

Групи хворих	Каспаза-1, пг/мл	Рівень значущості відносно контролю <sup>1</sup>
ГЕРХ та АІТ (n=120)	1394,2840 (1155,1980; 1517,1320)	U=102,5, p<0,01
ГЕРХ (n=45)	1238,9010 (921,3211; 1478,4500)	U=67, p<0,01
АІТ (n=42)	688,5712 (534,1920; 964,3711)	U=203, p<0,01
Контроль (n=20)	510,7821 (311,8725; 618,3146)	

Примітка: <sup>1</sup> p<0,05 – різниця статистично значуща між групами.

В групі хворих з ізолюваною ГЕРХ проведено аналіз даних показників в залежності від тютюнопаління та встановлено статистично значуща різниця в рівнях ФНП- $\alpha$  у курців (p<0,05). У групі з ізолюваним АІТ рівень ІЛ-18 також був вище у хворих, що палять при порівнянні з показниками не курців (p<0,05). Визначена залежність рівнів досліджених біомаркерів від тривалості захворювань. Так, встановлена достовірна різниця активності ІЛ-18 в групах хворих з вперше виявленою ГЕРХ та АІТ від 1 до 3 років та вперше виявленим АІТ та ГЕРХ тривалістю від 1 до 3 років. Також вірогідні розбіжності були встановлені у пацієнтів з тривалістю ГЕРХ та АІТ від 1 до 3 років та вперше виявленим АІТ та ГЕРХ тривалістю від 1 до 3 років. Рівень каспази-1 був достовірно збільшений в групі пацієнтів з тривалістю ГЕРХ та АІТ від 1 до 3 років в порівнянні з показниками пацієнтів з вперше виявленим АІТ та ГЕРХ тривалістю від 1 до 3 років; аналогічна тенденція виявлена в групі пацієнтів з тривалістю ГЕРХ та АІТ від 1 до 3 років в порівнянні з показниками пацієнтів групи з вперше виявленою ГЕРХ та діагностованим АІТ від 1 до 3 років.

Проведена оцінка кореляційних зв'язків між рівнями 8-ізопростану та показниками цитокинової ланки. Встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок з параметрами ІЛ-1 $\beta$  (r=0,72; p<0,05) і ФНП- $\alpha$  (r=0,85; p<0,05) та середній з показником ІЛ-18 (r=0,65; p<0,05) у пацієнтів основної групи. Аналіз зв'язків між показниками цитокинової ланки довів наявність помірного кореляційного зв'язку між рівнями ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-18 (r=0,31; p<0,05), ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$  (r=0,59; p<0,05), ІЛ-18 та ФНП- $\alpha$  (r=0,44; p<0,05). Проаналізовано кореляційні зв'язки між сироватковим рівнем 8-ізопростану та каспази-1. Визначено, що у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ між рівнем 8-ізопростану та сироватковою концентрацією каспази-1 існує сильний зв'язок прямого характеру (r=0,73; p<0,05) та помірний позитивний зв'язок у групах з ізолюваними ГЕРХ (r=0,45; p<0,05) та АІТ (r=0,39; p<0,05).

Як наведено у роботі, у хворих всіх груп спостерігалось підвищення прозапальних цитокинів – ІЛ-1, ІЛ-18, ФНП- $\alpha$ . Ці факти можна пояснити з позиції нових поглядів на механізм розвитку ГЕРХ: запальні медіатори при

ГЕРХ здатні впливати на моторну функцію стравоходу, спричиняти фіброз і навіть канцерогенез (Rieder F. et al., 2010).

Проведено контрольне визначення вмісту каспази-1, ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  та ІЛ-18 у хворих, що приймали участь у дослідженні. Так, в групі з коморбідною патологією та при ізольованій ГЕРХ зберігалась висока активність означених показників при співставленні з показниками контролю ( $p < 0,01$ ), хоча й значно менше по відношенню до попередніх результатів ( $p < 0,01$ ) (табл. 4). У осіб на ізольованій АІТ аналогічна спрямованість результатів була за показниками ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ , активністю каспази-1 та ІЛ-18 ( $p < 0,01$ ). Однак в динаміці спостереження вона не мала статистично значущих відмінностей при порівнянні з початковими показниками ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 4

**Динаміка показників каспази-1, ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  та ІЛ-18**

Показник	ГЕРХ та АІТ (n=120)	ГЕРХ (n=45)	АІТ (n=42)
Каспаза-1, пг/мл (до/після)	1394,2840 (1155,1980; 1517,1320)	1238,9010 (921,3211; 1478,4500)	688,5712 (534,1920; 964,3711)
	935,6415 (812,1261; 1171,2125)	799,132 (621,123; 935,1241)	608,2164 (487,5431; 804,4362)
$p^1$	U=142; $p < 0,01$	U=372; $p < 0,01$	U=1232; $p > 0,05$
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл (до/після)	29,6 (21,9; 35,5)	17,7 (15,9; 19,3)	9,5 (7,3; 11,2)
	18,4 (14,9; 20,1)	11,2 (10,9; 13,2)	7,6 (5,9; 9,1)
$p^1$	U=128; $p < 0,01$	U=338; $p < 0,01$	U=856; $p < 0,01$
ФНП- $\alpha$ , пг/мл (до/після)	7,6 (5,9; 9,8)	5,2 (4,2; 6,9)	6,4 (5,1; 7,8)
	5,1 (4,4; 6,8)	3,2 (2,4; 3,9)	6,0 (4,8; 6,8)
$p^1$	U=674; $p < 0,01$	U=122; $p < 0,01$	U=648; $p > 0,05$
ІЛ-18, пг/мл (до/після)	1763,4 (1451,7; 2879,2)	614,9 (521,9; 721,8)	1029,2 (779,3; 1252,4)
	987,6 (876,5; 1254,3)	453,5 (378,3; 567,5)	817,9 (783,9; 952,4)
$p^1$	U=348; $p < 0,01$	U=466; $p < 0,01$	U=78; $p < 0,01$

Примітка: <sup>1</sup>  $p < 0,05$  – різниця статистично значуща між показниками до/після лікування.

Роль цитокінів в розвитку автоімунних змін щитовидної залози та участі в процесах, що призводять до гіпотиреозу при АІТ та гіпертиреозу при тиреотоксикозі, не повністю визначена. Разом з тим встановлено, що клінічна маніфестація автоімунного тиреоїдного фенотипу в значній мірі залежить від балансу імунної відповіді, індукованої антигенними клітинами та профілем цитокінів. Підтверджено взаємозв'язок між ступенем активності автоімунних процесів в щитовидній залозі і вмістом прозапальних інтерлейкінів (Ajjan R. A., Weetman A. P., 2003). Таким чином, неспецифічність та багато спрямованість дії

ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-18, ФНП- $\alpha$ , протеолітичного ферменту каспаза-1 дозволяє визначати їх як потенційних чинників патогенетичної ланки в розвитку ГЕРХ та АІТ, а спрямованість змін цих маркерів має прогностичне значення при перебігу захворювань.

Одним із етапів оксидантного стресу, що відіграє надзвичайну роль в формуванні патофізіологічних наслідків підвищення рівня прозапальних цитокінів, є зниження антиоксидантного захисту організму. При інтерпретації його клінічного значення надзвичайна увага прикута до ензимів, які походять з центру метаболізму клітин – мітохондрій та залучені до каскаду їхніх чисельних функцій, тому в дослідження було включено вивчення СОД2.

Встановлено, що у всіх обстежених хворих відзначалось достовірне зменшення ЗАА в порівнянні з показником здорових осіб. У хворих на ізольовану ГЕРХ рівень ЗАА зменшився в 1,2 рази ( $U=284,5$ ;  $p<0,01$ ), при ізольованому перебігу АІТ – у 1,3 рази ( $U=230$ ,  $p<0,01$ ); та найбільші коливання даного показника визначали при коморбідності ГЕРХ та АІТ – 305,2570 (160,1890; 425,1080) мкмоль/л, ( $U=376$ ,  $p<0,01$ ). При аналізі рівня ЗАА не було знайдено відмінностей за гендерною приналежністю ( $p>0,05$ ) та тривалістю захворювань ( $p>0,05$ ). Рівень ЗАА визначали в залежності від тютюнопаління: у курців основної групи було встановлено достовірне зменшення рівню ЗАА в порівнянні з особами, які не курять ( $p<0,05$ ); у хворих з ізольованими формами захворювань статистично значущих відмінностей не виявлено ( $p>0,05$ ).

В усіх групах хворих було встановлено зниження показників глутатіонової ланки АОС (табл.5). Так, рівень ГПО у хворих з ГЕРХ в 1,2 рази був меншим, ніж у осіб контрольної групи ( $U=948$ ,  $p<0,01$ ); його величина у пацієнтів на ізольований АІТ також була нижчою ( $U=851,5$ ;  $p<0,01$ ). При коморбідності ГЕРХ та АІТ показник мав більш виразне пригнічення – зменшувався у 1,6 рази ( $U=248$ ;  $p<0,01$ ). Активність ГТр у обстежених хворих також була нижчою за показник норми: при наявності ГЕРХ – в 1,2 рази ( $U=257$ ;  $p<0,01$ ), при АІТ – в 1,1 рази ( $U=157$ ;  $p<0,01$ ) та мала найбільш виразне зменшення при поєднанні ГЕРХ та АІТ – в 1,4 рази ( $U=0,00$ ;  $p<0,01$ ). Аналогічна тенденція була характерна і для ГТв: при наявності ГЕРХ він знижувався в 1,2 рази ( $U=1217$ ;  $p<0,01$ ), у хворих з ГЕРХ та АІТ – в 1,6 рази ( $U=1557$ ;  $p<0,01$ ).

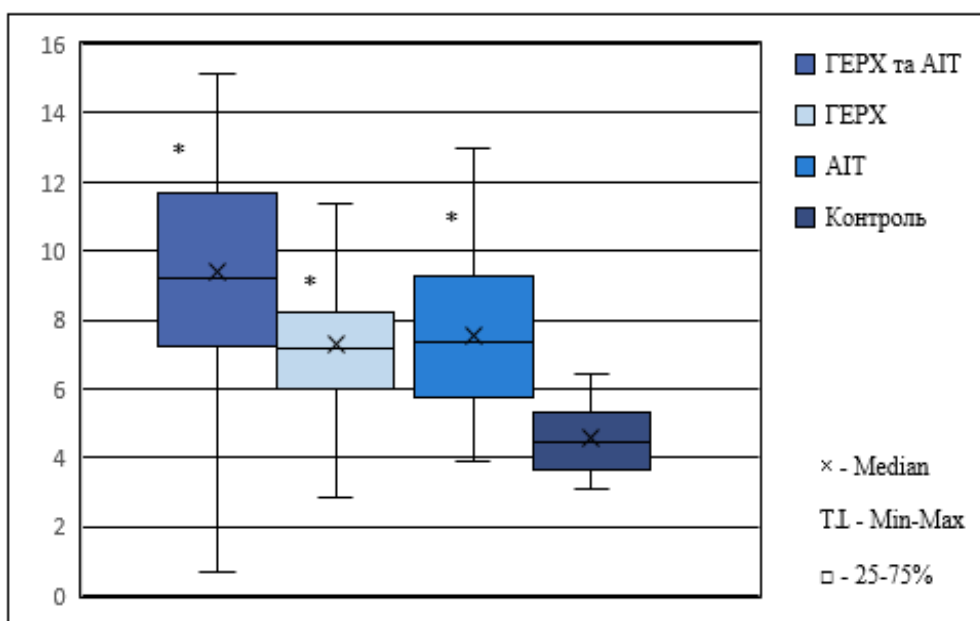
Таблиця 5

**Рівень показників глутатіонової ланки системи АОЗ у хворих молодого віку з ГЕРХ та АІТ**

Пацієнти/ показники	ГТв, мкмоль/г Нв	ГПО, МО/г Нв	ГТр, мкмоль НАДФН/г Нв
Контроль	1,91 (1,49; 2,55)	18,75 (16,02; 19,80)	1,88 (1,85; 1,98)
ГЕРХ та АІТ	1,21 (1,05; 1,35)	13,32 (11,10; 14,80)	1,31 (1,15; 1,37)
ГЕРХ	1,62 (1,49; 1,80)	14,82 (13,3; 15,58)	1,53 (1,44; 1,60)
АІТ	1,84 (1,62; 2,21)	16,39 (12,12; 17,98)	1,67 (1,61; 1,86)

Проведене дослідження глутатіонової ланки антиоксидантного захисту з урахуванням гендерних відмінностей, тривалості захворювань та тютюнопаління достовірних змін не встановило ( $p>0,05$ ). Кореляційний аналіз зв'язків між ЗАА та рівнем антиоксидантів глутатіонової ланки у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ показав сильний прямий кореляційний зв'язок між вмістом ГТв: ( $r=0,71$ ;  $p<0,05$ ) і рівнем ГПО ( $r=0,79$ ;  $p<0,05$ ) та середній – між вмістом ГТв та рівнем ГТр ( $r=0,62$ ;  $p<0,05$ ).

Поєднаний перебіг ГЕРХ та АІТ характеризувався збільшенням рівня СОД2: у пацієнтів основної групи він у 2 рази перевищував показники норми ( $U=386$ ;  $p<0,01$ ) та становив 9,1965 (7,2480; 11,6385) нг/мл; у групі з ізольованою ГЕРХ – у 1,6 рази (7,1700 (6,1056; 8,1948) нг/мл,  $U=513$ ;  $p<0,01$ ), у пацієнтів на ізольований АІТ – у 1,7 рази (7,5515 (5,8327; 9,2338) нг/мл,  $U=1273$ ;  $p<0,01$ ) (рис. 1).



Примітка: \* $p<0,05$  – різниця статистично значуща при порівнянні з контролем.

Рис.1. Активність мітохондріальної марганець-супероксиддисмутази у хворих, які були обстежені.

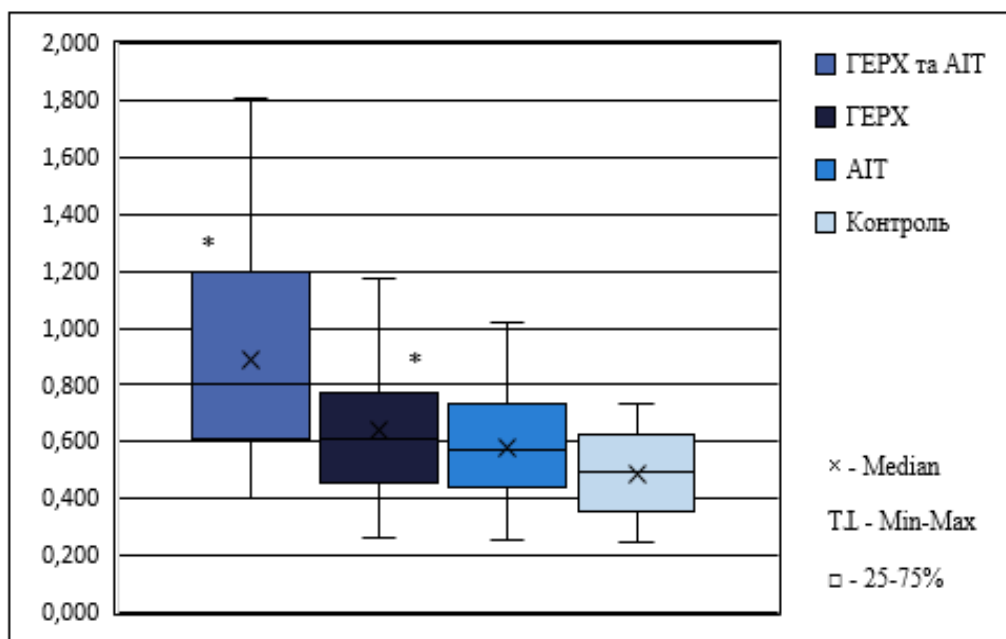
У роботі було встановлено, що у хворих молодого віку з ГЕРХ та АІТ реєструвався достовірно вищий рівень СОД2 в порівнянні з показниками здорових осіб аналогічного віку. Отримані дані можна розглядати в якості індикатора активації внутрішньоклітинної АОС та адаптивної компенсаторної відповіді в умовах оксидантного стресу. При аналізі показників АОЗ у досліджених хворих спостерігвся дисбаланс ключових ензимів, а саме встановлено достовірне зниження рівня ЗАА, компонентів глутатіонової ланки з одночасним підвищенням рівня СО2, що є аргументом для визнання множинних функцій внутрішньоклітинної АОС.

Було показано, що помірне (в 2-3 рази) збільшення СОД2 ефективно регулює мітохондріальний окисний баланс, знижуючи продукцію активних форм кисню, отже захищає від прооксидантних та проапоптотичних стимулів, а



також від ішемічного пошкодження, таким чином покращує мітохондріальний гомеостаз (Kitada M. et al., 2020). З іншого боку, при зниженні активності каталази, глутатіонпероксидази, пероксиредоксину, СОД2 може втратити свою антиоксидантну здатність та діяти як пероксидаза, що сприяє ушкодженню мітохондріальної ДНК (Ansenberger-Fricano K. et al., 2013). В біоптаті, отриманого з слизової стравоходу, ураженого зляжисним процесом, було визначено високі рівні СОД2, що сполучалося з експресією ФНП- $\alpha$  та поганою виживаністю хворих (Zuo J. et al., 2019). Тобто патогенетичною ланкою дестабілізації клінічного перебігу захворювань, виникнення ускладнень, особливо при наявності коморбідності, є надекспресія СОД2. Отже, оцінка антиоксидантного захисту при патологічних станах вимагає комплексного підходу з включенням як позаклітинних ензимів, так і компонентів мітохондріального походження.

Важливу роль в здійсненні АОЗ відіграє білок Клото. В дослідженні встановлено, що рівні білка Клото перевищували показники контролю в усіх групах (рис. 2). Так, при поєднанні ГЕРХ та АІТ рівень протеїну Клото був максимальним: перевищував показники контролю в 1,6 рази ( $U=320,5$ ;  $p<0,01$ ). У хворих на ізольовану ГЕРХ білок Клото в 1,2 рази був більшим за норму ( $U=279,5$ ;  $p<0,01$ ). При порівнянні вмісту даного протеїну між групами з ГЕРХ та її коморбідністю з АІТ відзначено вірогідні зміни –  $U=1570$ ;  $p<0,01$ . При наявності АІТ підвищення рівню білка Клото не мало вірогідних відмінностей при порівнянні з показниками здорових осіб ( $U=307$ ;  $p>0,05$ ). Встановлено, що у хворих обстежених груп на рівень СОД2 та білку Клото впливав такий фактор, як тютюнопаління. Так, у курців групи з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ відзначено достовірно нижчі показники рівня СОД2 та білка Клото ( $p<0,01$ ); у хворих з ізольованою ГЕРХ та ізольованим АІТ відмічалось достовірне зниження СОД2 ( $p<0,05$ ).



Примітка: \* $p<0,05$  – різниця статистично значуща при порівнянні з контролем.

Рис.2. Рівень білка Клото в сироватці крові всіх груп хворих.



При аналізі показників встановлено, що найменші значення СОД2 відзначалися в групі хворих з тривалістю захворювань від 1 до 3 років. Достовірні відмінності цього показника знайдено між групами хворих з тривалістю ГЕРХ та АІТ від 1 до 3 років і вперше виявленим АІТ та ГЕРХ ( $p<0,05$ ); між групами хворих з тривалістю ГЕРХ та АІТ від 1 до 3 років та вперше виявлена ГЕРХ та встановленим АІТ від 1 до 3 років ( $p<0,05$ ). При аналізі кореляційних зв'язків між показниками білка Клото та СОД2 встановлено прямий кореляційний зв'язок при поєднаному перебігу ГЕРХ та АІТ ( $r=0,72$ ;  $p<0,05$ ). Виявлено зворотні зв'язки різної сили при аналізі взаємозв'язків між рівнями ЗАА сироватки крові та показниками білка Клото ( $r=-0,74$ ;  $p<0,05$ ) та СОД2 ( $r=-0,64$ ;  $p<0,05$ ).

В проведеному дослідженні встановлено залежність показників, що вивчалися, від морфологічних характеристик слизової стравоходу. Так, рівні 8-ізопростану та каспази-1 змінювалися у хворих з різною морфологічною картиною: при наявності ерозивного процесу їх показники були найвищими як при коморбідності ГЕРХ та АІТ, так і при ізольованій ГЕРХ ( $p<0,01$ ). Так рівень 8-ізопростану у хворих основної групи з ерозивною формою складав 15,23 (13,81; 17,02) пг/мл проти 12,93 (11,74; 14,65) пг/мл ( $U=268$ ;  $p<0,01$ ) без ерозивного ушкодження; та 8,32 (7,35; 9,62) пг/мл проти 6,27 (5,44; 6,93) пг/мл відповідно ( $U=564$ ;  $p<0,01$ ) у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ. Активність каспази-1 у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ дорівнювала 1433,546 (930,401; 1675,130) пг/мл при наявності ерозій проти 1276,406 (1114,634; 1377,394) пг/мл при неерозивній формі ураження ( $U=1186,5$ ;  $p<0,05$ ); у пацієнтів групи порівняння 1478,450 (1369,312; 1512,209) пг/мл проти 1110,348 (869,312; 1454,865) пг/мл відповідно ( $U=709,5$ ;  $p<0,05$ ). Ерозивний процес у хворих основної групи та групи порівняння супроводжувався достовірним збільшенням рівнів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-18 та ФНП- $\alpha$  проти її неерозивного ураження у пацієнтів основної групи (табл. 6).

Таблиця 6

**Активність ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-18 та ФНП- $\alpha$  у хворих з ГЕРХ та при коморбідності з АІТ з урахуванням морфологічних змін у слизовій оболонці стравоходу**

Показник	Групи хворих	Морфологічна форма ГЕРХ		Рівень значущості <sup>1</sup>
		Ерозивна	Неерозивна	
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	ГЕРХ та АІТ	34,3 (29,3; 40,2)	23,4 (20,1; 28,4)	$U=267$ ; $p<0,01$
	ГЕРХ	18,6 (17,4; 20,1)	16,3 (15,2; 17,1)	$U=103$ ; $p<0,05$
ІЛ-18, пг/мл	ГЕРХ та АІТ	1975,7 (1631,4; 2922,9)	1601,3 (1503,1; 1756,6)	$U=645$ ; $p<0,01$
	ГЕРХ	683,6 (631,9; 734,2)	574,3 (559,2; 623,2)	$U=221$ ; $p<0,05$
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	ГЕРХ та АІТ	8,9 (7,6; 9,9)	6,4 (5,7; 8,1)	$U=376,5$ ; $p<0,05$
	ГЕРХ	4,5 (4,0; 5,4)	5,6 (4,9; 7,3)	$U=124$ ; $p<0,05$

Примітка: <sup>1</sup>  $p<0,05$  – різниця статистично значуща у групі між морфологічними формами.

Наявність ерозивних ушкоджень супроводжувалось зниженням рівню ЗАА до 220,1662 (100,3882; 323,7973) мкмоль/л проти неерозивного варіанту з показником 337,7287 (168,9415; 457,4244) мкмоль/л ( $U=898$ ;  $p<0,01$ ). Аналогічні зміни ЗАА були притаманні хворим з групи порівняння ГЕРХ ( $U=69$ ;  $p<0,01$ ). Показники глутатіонової ланки антиоксидантного захисту також залежали від форми ГЕРХ (табл. 7).

Таблиця 7

**Активність глутатіонової ланки АОС у молодих осіб з ГЕРХ та АІТ з урахуванням морфологічних змін у слизовій оболонці**

Показники	Форма ГЕРХ	ГЕРХ та АІТ	ГЕРХ	Рівень значущості <sup>1,2</sup>
ГПО, МО/г Нв	Ерозивна	11,840 (10,730;14,375)	14,212 (12,540; 15,276)	U1 = 571,5, $p1<0,01$ U2 = 89, $p2<0,01$
	Неерозивна	14,615 (14,060;15,355)	15,428 (14,820; 15,960)	
ГТв, мкмоль/г Нв	Ерозивна	1,050 (1,005; 1,088)	1,800 (1,500; 1,815)	U1 = 523,5, $p1<0,01$ U2 = 103, $p2<0,01$
	Неерозивна	1,215 (1,170; 1,386)	1,545 (1,470; 1,800)	
ГТр, мкмоль НАДФН/г Нв	Ерозивна	1,208 (1,092; 1,333)	1,545 (1,470; 1,800)	U1= 452,5, $p1<0,05$ U2 = 144, $p2=0,261674$
	Неерозивна	1,358 (1,333; 1,417)	1,644 (1,511; 1,667)	

Примітка: <sup>1</sup> $p<0,05$  – різниця статистично значуща у групі між формами;

U<sub>1</sub>, p<sub>1</sub> - різниця між ерозивною та неерозивною формою ГЕРХ в основній групі;

U<sub>2</sub>, p<sub>2</sub> - різниця між ерозивною та неерозивною формою ГЕРХ в групі порівняння.

Так, у хворих з ГЕРХ та АІТ при наявності дефектів слизової оболонки стравоходу ГПО вірогідно зменшувалася по відношенню до групи осіб з неерозивною формою захворювання ( $U=571,5$ ;  $p<0,01$ ). Рівні ГТв та ГТр також вірогідно відрізнялися між групами –  $U=452,5$ ;  $p<0,05$  та  $U=523,5$ ;  $p<0,01$  відповідно. Вміст СОД2 та білка Клото мали тенденцію до зниження у хворих з ерозивною формою ГЕРХ проти неерозивної в осіб як основної групи, так і групи з ізольованою ГЕРХ.

Проаналізовано кореляційні зв'язки між результатами анкетування за опитувальником Gerd-Q та показниками системного запалення і АОЗ. У пацієнтів основної групи відмічався прямий зв'язок з рівнями 8-ізопростану ( $r=0,45$ ;  $p<0,05$ ), каспаза-1 ( $r=0,57$ ;  $p<0,05$ ), ІЛ-1 $\beta$  ( $r=0,39$ ;  $p<0,05$ ) та ГПО ( $r=0,51$ ;  $p<0,05$ ), та зворотній з показником ЗАА ( $r=-0,71$ ;  $p<0,05$ ), СОД2 ( $r=-0,42$ ;  $p<0,05$ ) та білка Клото ( $r=-0,37$ ;  $p<0,05$ ).

Проаналізовано кореляційні зв'язки між показниками, що вивчали та результатами анкетування за опитувальником О.М.Вейна. Так, у пацієнтів основної групи знайдено зв'язки з показниками каспази-1 ( $r=0,34$ ;  $p<0,05$ ), ІЛ-

18 ( $r=0,39$ ;  $p<0,05$ ), ЗАА ( $r=-0,72$ ;  $p<0,05$ ), ФНП- $\alpha$  ( $r=0,47$ ;  $p<0,05$ ), ГТр ( $r=0,54$ ;  $p<0,05$ ), білка Клото ( $r=0,39$ ;  $p<0,05$ ) та СОД 2 ( $r=0,61$ ;  $p<0,05$ ).

Аналіз результатів анкетування за опитувальником Спілбергера-Ханіна показав наявність зв'язків різної спрямованості та сили у пацієнтів основної групи. Так прямий кореляційний зв'язок виявлено між рівнями особистісної тривожності та каспази-1 ( $r=0,55$ ), ФНП- $\alpha$  ( $r=0,61$ ), ЗАА ( $r=-0,44$ ), ГТр ( $r=0,39$ ) та СОД2 ( $r=-0,34$ ),  $p<0,05$ ; між реактивною тривожністю та рівнями каспази-1 ( $r=0,47$ ), 8-ізопростаном ( $r=0,53$ ), ФНП- $\alpha$  ( $r=0,58$ ), ЗАА ( $r=-0,52$ ), ГПО ( $r=0,44$ ), СОД2 ( $r=-0,43$ ) та білком Клото ( $r=-0,41$ ),  $p<0,05$ .

Проаналізовано отримані данні при проведенні анкетування за неспецифічним опитувальником SF-36. Кореляційні зв'язки сильної та помірної сили виявлено між шкалами фізичне функціонування, рольове фізичне функціонування, загальний стан здоров'я та показниками системного запалення та антиоксидантного захисту у пацієнтів основної групи. Так, показники за шкалою фізичне функціонування корелювало з рівнями активності 8-ізопростану ( $r=-0,45$ ), ЗАА ( $r=0,51$ ), ГПО ( $r=-0,35$ ) та СОД2 ( $r=0,58$ ),  $p<0,05$ ; рольове фізичне функціонування – ІЛ-18 ( $r=-0,33$ ), ЗАА ( $r=0,48$ ), СОД 2 ( $r=0,42$ ) та білком Клото ( $r=0,47$ ),  $p<0,05$ ; загальний стан здоров'я – каспазою-1 ( $r=-0,42$ ), ФНП- $\alpha$  ( $r=-0,51$ ) та білком Клото ( $r=0,44$ ),  $p<0,05$ .

Проаналізовано наявність кореляційної залежності за показниками, що вивчали, в залежності від ступеня тяжкості ерозивного езофагіту у пацієнтів основної групи. Статистичний аналіз виявив наявність кореляційних зв'язків за показниками ЗАА ( $r=0,81$ ,  $p<0,05$ ), СОД 2 ( $r=0,78$ ,  $p<0,05$ ) та білком Клото ( $r=0,80$ ,  $p<0,05$ ).

Практична реалізація роботи була спрямована на створення моделі прогнозування тяжких ступенів езофагіту. Побудову алгоритму диференціальної діагностики проводили за допомогою методу багатовимірної статистики. Для проведення дослідження в рамках обговорюваної проблеми в якості вхідного набору розглядали показники 8-ізопростану, каспази-1, ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-18, ФНП- $\alpha$ , ЗАА, ГТв, ГТр, ГПО, СОД2, білку Клото. При застосуванні дискримінантного аналізу найбільш інформативним для проведення диференціальної діагностики виявився набір показників: ЗАА, білок Клото та СОД2. Алгоритм проведення диференціальної діагностики для встановлення рівня «наявності ризику розвитку тяжких ступенів езофагіту / відсутності розвитку тяжких ступенів езофагіту» реалізувався у формі моделі, яка дає змогу своєчасно розрахувати індивідуальний ризик розвитку тяжких ступенів езофагіту у молодих хворих з коморбідністю ГЕРХ та АІТ, відповідно, своєчасно вжити заходів щодо корекції лікування, досягти ранньої повноцінної ремісії захворювань, попередити прогресування патологічного процесу та розвиток ускладнень.

«Відсутність ризику розвитку тяжкого ступеня езофагіту» (ВРРТСЕ) відповідає рівнянню:

$$\text{ВРРТСЕ} = \text{СОД2} * 3,8210 - \text{ЗАА} * 0,0074 + \text{Клото} * 6,9747 - 14,9422,$$

«Наявність ризику розвитку тяжкого ступеня езофагіту» (НРРТСЕ) відповідає рівнянню:

$$\text{НРРТСЕ} = \text{СОД2} * 5,621 + 3\text{АА} * 0,0182 + \text{Клото} * 8,8651 - 34,4548.$$

Таким чином, на підставі проведеного дослідження патогенетичний каскад коморбідності ГЕРХ та АІТ у хворих молодого віку доцільно розглядати з мультифункціональних позицій з наступними спільними складовими: несприятливі поведінкові фактори, вегетативна дисфункція та психоемоційні порушення, екзогенні прооксиданти, ендогенні тригери оксидантного стресу, профіль прозапальних цитокінів, активація компонента інфламасом – каспази-1, дисбаланс антиоксидантної системи, зміни індуктора марганець-супероксиддисмутази – білка Клото.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної наукової проблеми сучасної медицини, а саме, розробка концептуальних заходів, спрямованих на удосконалення ранньої діагностики та прогнозування перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом у осіб молодого віку на підставі визначення патогенетичної ролі біомаркерів системного запалення, активності антиоксидантних ензимів та факторів, що модулюють оксидантний стрес.

1. При оцінці клінічної симптоматики поєданого перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби і автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку визначена більша експресивність скарг на відрижку, дисфагію та осиплість голосу; одночасно збільшувалась кількість хворих з тяжкими ступенями езофагіту: до 76,4 % (ступені В та С) проти ступеню А (63,3 %) в осіб на ізольовану ГЕРХ. Моторно-евакуаторна функція шлунку характеризувалася вірогідною різницею в показниках діаметру стравохідного отвору діафрагми, товщині стінки стравоходу та товщині стравоходу в нижній третині у хворих основної групи та пацієнтів на ізольовану ГЕРХ. Встановлено наявність гастроєзофагеального рефлюкату, об'єм якого дорівнював  $(5,7 \pm 0,3)$  мл проти групи порівняння –  $(4,6 \pm 0,14)$  мл. Показники рН шлункового соку були нижчими за показники контролю, однак не мали статистично значущих відмінностей між групами.

2. Коморбідний перебіг гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту у студентів при ерозивній ГЕРХ приводить до виразної дезорганізації епітелію слизової оболонки стравоходу за рахунок гіперплазії базального шару, набряку шипуватого та базального шарів, розширення міжклітинного простору, подовження та деформації сполучнотканинних сосочків. Характерними проявами ГЕРХ були ознаки підслизового фіброзу, дистрофічні, а місцями некротичні зміни епітеліоцитів та запальна інфільтрація у підслизовому прошарку, при цьому супутній АІТ справляв негативний вплив на дані девіації.

3. Поєднання гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту у молодих пацієнтів відбувалося на тлі дисбалансу вегетативної нервової системи. Характерною ознакою коморбідного перебігу ГЕРХ та АІТ було переважання симпатикотонії, однак у хворих з ерозивною формою захворювання мала місце парасимпатична спрямованість. Визначено негативний вплив захворювань на розвиток особистісно-ситуативного тривожного дисонансу, однак не встановлено залежності між проявами тривожності та патоморфологічними змінами у слизовій оболонці стравоходу. Рівень високої тривожності слід розглядати в якості предиктора формування хронічного варіанту захворювань. При визначенні якості життя пацієнтів з ГЕРХ та АІТ встановлені розбіжності з групами порівняння за шкалами фізичне функціонування та рольове фізичне функціонування.

4. У хворих молодого віку з ГЕРХ та АІТ встановлено вірогідне збільшення активності 8-ізопростану (14,71 (12,53; 16,17) пг/мл) та прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$  (29,6 (21,9; 35,5) пг/мл), ІЛ-18 (1763,4 (1451,7; 2879,2) пг/мл) та ФНП- $\alpha$  (7,6 (5,9; 9,8) пг/мл) порівняно з групою контролю. Ініціатором запуску прозапальних цитокінів виступає протеолітичний фермент каспаза-1, вміст якого (1394,2840 (1155,1980; 1517,1320) пг/мл) перевищував показник норми у 2,7 рази,  $p < 0,01$ . При спостереженні за хворими контрольне визначення вмісту 8-ізопростану, каспази-1, ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  та ІЛ-18 показало збереження підвищеної активності даних показників, незважаючи на наявність клінічної ремісії.

5. При коморбідності ГЕРХ та АІТ спостерігалось пригнічення ферментативної ланки антиоксидантної системи, що проявлялось зменшенням рівня загальної антиоксидантної активності (305,2570 (160,1890; 425,1080) мкмоль/л,  $p < 0,01$ ) та компонентів глутатіонової ланки: глутатіонпероксидази (13,32 (11,10; 14,80) МО/г Нв), глутатіонредуктази (1,31 (1,15; 1,37) мкмоль НАДФН/г Нв) та відновленого глутатіону (1,21 (1,05; 1,35) мкмоль/г Нв). Перебіг ГЕРХ та тлі АІТ у осіб молодого віку супроводжувався вірогідним збільшення факторів, які модулюють оксидантний стрес: рівня білка Клото (0,8070 (0,6110; 1,1840) нг/мл) та мітохондріальної марганець-супероксиддисмутази (9,1965 (7,2480; 11,6385) нг/мл), що на ранньому етапі перебігу хвороб запобігає формуванню ускладнень та прогресуванню захворювань.

6. У пацієнтів молодого віку з ГЕРХ та АІТ рівні 8-ізопростану, каспази-1, ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-18 та ФНП- $\alpha$  залежали від форми ГЕРХ. Так, ерозивне ураження слизової оболонки стравоходу асоціювалось з більш високим вмістом означених показників порівняно з пацієнтами з неерозивною формою ( $p < 0,01$ ). Встановлено, що перебіг езофагеальної патології супроводжувався змінами в активності ЗАА та глутатіонової системи: відмічались нижчі рівні даних показників у хворих основної групи з ерозивною формою ГЕРХ ( $p < 0,05$ ).

7. Отримані результати анкетування за опитувальником Gerd-Q корелювали з рівнями 8-ізопростану ( $r = 0,45$ ), каспази-1 ( $r = 0,57$ ), ІЛ-1 $\beta$  ( $r = 0,39$ ), ЗАА ( $r = -0,71$ ), глутатіонпероксидази ( $r = -0,51$ ), СОД2 ( $r = -0,42$ ) та білка Клото

( $r=-0,37$ ) у пацієнтів основної групи,  $p<0,05$ . Виявлено кореляційні зв'язки між показниками системного запалення та антиоксидантного захисту з одного боку, та результатами анкетування за опитувальниками Вейна, Спілберга-Ханіна та SF-36 – з іншого. При коморбідності ГЕРХ та АІТ мав місце зв'язок між рівнями 8-ізопростану та каспази-1 ( $r=0,73$ ); ЗАА та показниками відновленого глутатіону ( $r=0,71$ ), глутатіонпероксидази ( $r=0,79$ ), глутатіонредуктази ( $r=0,62$ ), білком Клото ( $r=-0,74$ ) та СОД2 ( $r=-0,64$ ). Встановлено кореляцію між вмістом білка Клото та активністю СОД2 ( $r=0,72$ ). Також виявлено залежність між показниками ЗАА, СОД2, білком Клото та ступенями тяжкості ерозивного езофагіту ( $r=0,81$ ,  $r=0,78$ ,  $r=0,80$  відповідно).

8. За допомогою методу багатовимірної статистики у хворих на ГЕРХ розроблено модель прогнозування ризику розвитку тяжких ступенів езофагіту, що сконструйована з біомаркерів: 8-ізопростан, каспаза-1, інтерлейкін-1 $\beta$ , інтерлейкін-18, фактор некрозу пухлини- $\alpha$ , загальна антиоксидантна активність, відновлений глутатіон, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, супероксиддисмутаза 2, білок Клото. За результатами проведеного статистичного аналізу найбільш інформативним для проведення диференціальної діагностики виявився набір показників: загальна антиоксидантна активність, супероксиддисмутаза 2, білок Клото.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В практиці сімейного лікаря при виявленні у осіб молодого віку диспептичних скарг, доцільно проводити анкетування для оцінки вегетативного та психоемоційного статусу, порушення яких є додатковим маркером ранньої діагностики захворювань травного тракту.

2. Хворим молодого віку з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом рекомендується проводити дослідження протеолітичного ензиму каспази-1, активність якого визначає запуск та виразність запальної відповіді імунної системи.

3. Для покращення діагностики ураження слизової оболонки стравоходу пацієнтам молодого віку з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом рекомендовано визначати активність прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-18 ФНП- $\alpha$ , збільшений рівень яких корелює з морфологічною формою захворювання.

4. Для ранньої діагностики та прогнозування перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих молодого віку з автоімунним тиреоїдитом рекомендовано визначати стан антиоксидантної системи за показником загальної антиоксидантної активності та виразність оксидантного стресу за рівнем 8-ізопростану.

5. У хворих з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, що коморбідна з автоімунним тиреоїдитом, доцільно проводити в динаміці моніторинг компонентів запальної та антиоксидантної систем з метою оцінки клініко-лабораторної ремісії езофагіту.

6. З метою контролю підвищеного ризику формування ускладнень у осіб молодого віку з ГЕРХ рекомендується використовувати динамічне спостереження за показниками запальної та імунної системи, яке дозволяє індивідуалізувати проведення діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### *Наукові праці у наукових фахових виданнях України:*

1. Пасиєшвили Т.М., Заздравнов А.А. Особистісна і ситуативна тривожність при поєднаному перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 4. С. 7-12 (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).

2. Пасієшвілі Т.М. Студентський соціум як підґрунтя для змін якості життя у молодих осіб хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та автоімунний тиреоїдит. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019. № 2. С. 154-158

3. Пасиєшвили Т.М. Вегетативное сопровождение сочетанного течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов молодого возраста с аутоиммунным тиреоидитом. *Сучасна гастроентерологія*. 2019. № 3(107). С. 26-32

4. Пасієшвілі Т.М. Автоімунна та вегетативна обумовленість пролонгації відновного періоду в осіб молодого віку з коморбідністю гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Том 2(151). Вип 2. С. 143-147

5. Пасієшвілі Т.М. Оцінка особливості змін та діагностичної інформативності цитокінового профілю в осіб молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, що протікає на тлі автоімунного запалення. *Український терапевтичний журнал*. 2019. № 3. С. 16-21

6. Пасієшвілі Т.М. Діагностична цінність та прогностичне значення імунних індикаторів запалення в перебігу та прогресуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку. *Вісник клубу панкреатологів*. 2019. № 4(45). С. 54-59.

7. Пасієшвілі Т.М. Вегетативна реактивність та вегетативне забезпечення при різних варіантах гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у молодих пацієнтів з автоімунним запаленням. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2020. Том 20, № 1. С. 115-119

8. Пасієшвілі Т.М. Роль цитокінової ланки в реалізації запальної реакції в осіб молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. № 2. С. 133-139.

9. Пасієшвілі Т.М., Ковальова О.М., Пасієшвілі Л.М., Железнякова Н.М. Прогностичне значення активності каспази-1, інтерлейкіну-1 $\beta$ , фактору некрозу пухлини- $\alpha$  і інтерлейкіну-18 в динаміці ведення хворих молодого віку з автоімунним тиреоїдитом та гастроєзофагальною рефлюксною хворобою. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020. Том 5, № 4(26). С. 202-208. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).

10. Пасієшвілі Т.М. Білок Клото як медіатор антиоксидантного захисту при коморбідності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку. *Вісник клубу панкреатологів*. 2020. № 4. С. 73-77.

11. Пасієшвілі Т.М. Антиоксидантна система в реалізації синдрому ендотоксикозу в осіб молодого віку при коморбідності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби і автоімунного тиреоїдиту. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2020. № 40. С. 64-69.

12. Пасієшвілі Т.М. Активність каспази-1 та ферментів глутатіонової ланки антиоксидантної системи у осіб молодого віку з коморбідністю гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту. *Вісник морської медицини*. 2020. № 3(88). С. 30-34.

13. Kovalyova O.M., Pasiieshvili T.M. Activity of mitochondrial antioxidant defense system in young patients with gastroesophageal reflux disease. *Inter collegas*. 2020. Vol. 7, No 4. P. 164-167. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).

14. Zhdan V.M., Pasiieshvili T.M., Zhelezniakova N.M., Kovalyova O.M., Pasiyeshvili L.M. Klotho protein and mitochondrial superoxide dismutase in young persons with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *Світ Медицини та Біології*. 2020. № 4(74). С. 49-53. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).

15. Kovalyova O.M., Chuhrienko N.D., Pasiieshvili T.M., Zhelezniakova N.M., Pasiyeshvili L.M. The state of antioxidant defense system in young persons with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *Медичні перспективи*. 2020. Т. 25, № 4. С. 87-93. (Здобувач самостійно проводив обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

16. Пасієшвілі Т.М. Вплив морфологічних змін слизової оболонки стравоходу при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі на показники антиоксидантної системи у студентів з автоімунним тиреоїдитом. *Сучасна гастроентерологія*. 2021. № 1. С. 12-16.

17. Пасієшвілі Т.М. Ферментативна та неферментативна складові системи антиоксидантного захисту у пацієнтів молодого віку з гастроєзофагеальною



рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. Том 6, № 1(29). С. 107-112.

18. Пасієшвілі Т.М., Ковальова О.М., Пасієшвілі Л.М., Железнякова Н.М. Фактори прогресування автоімунного тиреоїдиту у осіб молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою: роль системи детоксикації ксенобіотиків, механізмів ендогенного контролю та стимуляції. *Проблеми ендокринної патології*. 2021. Т. 75, № 1. С. 52-57. (Здобувач самостійно проводила обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

19. Пасієшвілі Т.М. Загальна антиоксидантна активність та маркери запалення в реалізації гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів молодого віку з автоімунним тиреоїдитом. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2021. Т. 21, № 1, С. 44-48.

20. Пасієшвілі Т.М. Імунозапальний гомеостаз та оксидативний стрес в дестабілізації репаративних процесів у молодих осіб з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. Вип. 1(159). С. 105-108.

21. Пасієшвілі Т.М. Роль дисфункції антиоксидантної системи у перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у молодих пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом. *Український терапевтичний журнал*. 2021. № 1(2021). С. 44-48.

22. Pasiieshvili T.M., Zhelezniakova N.M., Bocharova T.V., Pasiyeshvili L.M. Gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis: features of pathomorphological manifestation in young people. *Science Rise: Medical Science*. 2021. Vol. 1(40). P. 4-8. (Здобувач самостійно проводила обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

#### ***Наукові праці у зарубіжних наукових фахових виданнях:***

23. Pasiieshvili T.M., Zhelezniakova N.M., Pasiyeshvili L.M., Kovalyova O.M. Total antioxidant activity and manganese superoxide dismutase in comorbidity of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis in student population. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. Vol. LXXIII.12(1). P. 2644-2651. (Здобувач самостійно проводив обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

24. Пасієшвілі Т.М., Пасієшвілі Л.М., Железнякова Н.М. Система антиоксидантної захисти и цитокиновое звено иммунитета в течении и прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц молодого возраста с аутоиммунным воспалением. *Рецепт*. 2020. Том 23, № 2-3. С. 289-298. (Здобувач здійснила відбір тематичних хворих, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).

25. Pasiieshvili T.M., Pasiyeshvili L.M., Zhelezniakova N.M., Kovalyova O.M. Caspase-dependent activation of cascade cytokines in young patients with autoimmune thyroiditis in combination with gastroesophageal reflux disease. *Eureka: Health Sciences*. 2021. Vol. 1(31). P. 58-63. (Здобувач самостійно

проводила обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

26. Pasiyeshvili T.M., Pasiyeshvili L.M., Zhelezniakova N.M., Kovalyova O.M. Klotho protein and oxidative stress in students with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *The scientific heritage*. 2021. Vol. 2, No 58(58). P. 3-5. *(Здобувач самостійно проводила обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*

### ***Наукові праці апробаційного характеру***

#### ***(тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:***

27. Пасієшвілі Т.М. Комплексный подход к профилактике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у молодых лиц на фоне аутоиммунного воспаления. «Здоровье для всех»: матеріали міжнародної наук.-практ. конф. (м. Пінск, Білорусь, 18-19 квітня 2019 р.). Пінск, 2019. С. 87-90.

28. Пасієшвілі Т.М. Імунна система як індикатор періода реконвалісценції у хворих молодого віку з коморбідністю гатсроезофагеальної рефлюксної хвороби та аутоімунного тиреоїдиту. «Актуальні питання внутрішньої медицини» ОНМУ: матеріали міжнародної наук.-практ. конф. (м. Одеса, 7-8 травня 2019 р.). Одеса, 2019. С. 47-49.

29. Пасієшвілі Т.М. Возможные пути прогрессирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у хворих на аутоімунний тиреоїдит. «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку»: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої до 100-річчя від дня народження академіка Л.Т. Малої, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН» (м. Харків, 11-12 квітня 2019 р.), Харків, 2019. С. 186.

30. Ковалева О.Н., Пасієшвілі Т.М. Prevention of impaired quality of life in young patients with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. «Профилактическая медицина: сегодня и завтра», материалы международной научно-практ. конф. (Узбекистан, Андижан, 7-8 червня 2019 р.), Андижан, 2019. С. 67. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*

31. Пасієшвілі Т.М., Ковальова О.М., Коряк В.В. Роль білка Клото в патогенезі поєданого перебігу гатсроезофагеальної рефлюксної хвороби та аутоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб»: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої, (м. Харків, 15-16 жовтня 2019 р.), Харків, 2019. С. 161-162. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*

32. Pasiyeshvili T.M., Kovaloyva O.M. Interleukin 18 in the implementation of autoimmune disorders in patients with thyroiditis and gastroesophageal reflux disease «IX з'їзд ендокринологів України» (м. Харків, 19-22 листопада 2019 р.) Харків,

2019. С. 113. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*

33. Пасиєшвили Т.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и аутоиммунный тиреоидит у лиц молодого возраста: «вклад» цитокинового дисбаланса в формирование и течение коморбидной патологии. «Актуальные проблемы медицины»: матеріали міжнародної наук.-практ. конф. (м. Гродно, Білорусь, 24 січня 2020 р.), Гродно, 2020. С. 561-564.

34. Пасієшвілі Т.М. Патогенетична роль системи цитокінів при коморбідності гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту у осіб молодого віку. «Університетська клініка. Мультиморбідність і коморбідність у поліпрофільній лікарні»: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Харків, 22 травня 2020 р.), Харків, 2020. С. 70-72.

35. Pasiieshvili T.M., Kovalyova O.M. Klotho protein in young persons with gastroesophageal reflux disease. Інтеграція освіти, науки та бізнесу в сучасному середовищі: літні диспути: тези доп. II міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (м. Дніпро, 17-18 серпня 2020 р.), Дніпро, 2020. С. 362. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*

36. Pasiieshvili T., Kovalyova O., Zhelezniakova N., Pasiieshvili L. Regulatory mechanisms of homeostasis in young people with comorbidity of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. The 7th International scientific and practical conference “Modern science: problems and innovations” (September 20-22, 2020) SSPG Publish, Stockholm, Sweden. 2020. P. 46-49. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*

37. Pasiieshvili T.M., Kovalyova O.M., Pasiieshvili L.M., Zazdravnov A.A., Zhelezniakova N.M. Mitochondrial manganese-superoxide dismutase in the pathogenesis of the combined course of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. The 1 st International scientific and practical conference “World science: problems, prospects and innovations” (October 1-3, 2020) Perfect Publishing, Toronto, Canada. 2020. P. 118-122. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*

38. Pasiieshvili T.M., Zhelezniakova N.M., Pasiieshvili L.M. 8-isoprostane as a non-enzymatic marker of oxidative stress in students with gastroesophageal reflux disease. «Актуальные проблемы медицины»: матеріали міжнародної наук.-практ. конф. (м. Гродно, Білорусь, 28-29 січня 2021 р.), Гродно, 2021. С. 7-9. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*

39. Пасієшвілі Т.М., Пасієшвілі Л.М., Железнякова Н.М. Рівень 8-ізопростану у осіб молодого віку з автоімунним тиреоїдитом. Двадцять Данилевські читання «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології»: матеріали наук.-практ. конф. (м. Харків, 4-5 березня 2021 р.), Харків, 2021, С. 161. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*

40. Pasiieshvili T.M., Zhelezniakova N.M., Pasiieshvili L.M., Kovalyova O.M. Tumor necrosis factor alpha in students *Актуальные проблемы медицины: матеріали міжнародної наук.-практ. конф. (м. Гродно, Білорусь, 28-29 січня 2021 р.), Гродно, 2021, С. 9-10. (Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*

41. Пасієшвілі Л.М., Пасієшвілі Т.М., Железнякова Н.М. Роль каспази-1 у діагностиці періоду реконвалесценції у хворих молодого віку з коморбідністю автоімунного тиреоїдиту та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. «Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні»: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Харків, 22-23 квітня 2021 р.), Харків, 2021, С. 108. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*

42. Pasiieshvili T., Pasiyeshvili L., Zhelezniakova N., Kovalyova O. Kerdo index as an indicator of the state of the vegetative nervous system in students with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. The XXIII International Science Conference «Theory, practice and science», (Tokyo, April 27-30, 2021), Tokyo, Japan, 2021. P. 230. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*

***Наукові праці, що додатково відображають зміст дисертації:***

43. Pasiieshvili T.M., Kovalyova O.M. Clinical manifestation of gastroesophageal reflux disease associated with autoimmune thyroiditis in young persons. *Inter Collegas*, 2019. Vol. 6, No. 4. P. 210–215. *Здобувач виконав пошук та аналіз літературних джерел, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних).*

## **АНОТАЦІЯ**

*Пасієшвілі Т. М.* Патогенетична та прогностична роль біомаркерів системного запалення і неспецифічного захисту в розвитку та перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих молодого віку з автоімунним тиреоїдитом – кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2021.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та вирішення актуальної проблеми сучасної медицини – визначення особливостей поєданого перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту у осіб молодого віку, на підставі комплексної оцінки порушень з боку імунного статусу, показників антиоксидантної системи, автоімунних змін та патоморфологічних проявів. На підставі визначення патогенетичної ролі біомаркерів системного запалення, активності антиоксидантних ензимів та факторів, що модулюють оксидантний стрес, розроблено концептуальні заходи, спрямовані на удосконалення ранньої діагностики та прогнозування перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у поєднанні з автоімунним

тиреїдитом у осіб молодого віку. Доведена роль вегетативної нервової системи, особистісної та ситуативної тривожності на перебіг захворювань та формування стадії ремісії. Встановлено найбільш прогностично значимі чинники поєданого перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та аутоімунного тиреоїдиту. Встановлено найбільш прогностично значимі чинники поєданого перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та аутоімунного тиреоїдиту: загальна антиоксиданта активність, активність магранець-супероксиддисмутази, білок Клото, визначення яких дозволяє ефективно корелювати лікарські заходи. Доведена необхідність подовження терапевтичних заходів після проведення стандартної терапії захворювання через збереження змін з боку вегетативної нервової системи, показників імунного статусу та антиоксидантного захисту.

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, аутоімунний тиреоїдит, біомаркери, оксидантний стрес, запалення, антиоксидантна система, прогностична модель.

### ABSTRACT

Pasiieshvili T. M. Pathogenetic and prognostic role of biomarkers of systemic inflammation and nonspecific protection in the development and course of gastroesophageal reflux disease in young patients with autoimmune thyroiditis - Qualification scientific work is as a manuscript.

Thesis for a doctor degree of medical sciences in the specialty 14.01.02 - Internal diseases. - V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The aim of the thesis is to optimize early diagnosis and improve the efficiency of predicting the clinical course of GERD in comorbidity with AIT based on the identification of pathogenetic biomarkers of systemic autoimmune inflammation, indicators and modulators of oxidative stress, components of the antioxidant defense system, vegetative and psycho-emotional state in young people.

The thesis presents a theoretical substantiation and solution of an urgent problem of modern medicine - determination of the features of the combined course of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis in young people, based on a comprehensive assessment of disorders from the immune status, indicators of the antioxidant system, autoimmune changes and pathomorphological manifestations.

The work involved 227 students aged 18-25 years: 120 patients with a combined course of GERD and AIT - the main group and two comparison groups – 45 patients with isolated GERD and 42 patients with isolated AIT. The control group was represented by 20 practically healthy persons of the same age, gender and social status - students.

A survey of patients with the Gerd-Q questionnaire showed that the course of GERD against the background of AIT was accompanied by a significant increase in the incidence of heartburn ( $p < 0.05$ ), sleep disorders ( $p < 0.01$ ) and the use of additional medications to relieve symptoms ( $p < 0, 05$ ).

Motor-evacuation function of the stomach were found. Thus, in patients with GERD and AIT there were a significant difference in the indices of the diameter of the esophageal opening of the diaphragm, the thickness of the esophagus wall and the thickness of the esophagus in the lower third between patients of the main group and patients with isolated GERD ( $p < 0.05$ ) was proved. Pathological study showed that damage to the esophageal mucosa led to a statistically more pronounced disorganization of the epithelium due to hyperplasia of the basal layer, edema of the prickly and basal layers, expansion of the intercellular spaces, lengthening and deformation of the connective tissue papillae ( $p < 0.05$ ).

The role of the autonomic nervous system, personal and situational anxiety in the course of diseases and the formation of the remission stage is proved. The activity of 8-isoprostane, an indicator of oxidative stress, was studied. In patients with a combination of GERD and AIT, the content of 8-isoprostane was 6.9 times higher than the control indicator ( $p < 0.01$ ). A similar trend of the indicator was registered in GERD ( $p < 0.01$ ) and in patients with AIT ( $p < 0.01$ ). The level of caspase-1 in patients of the main group was 2.7 times higher than the norm ( $p < 0.01$ ), 2.4 times - with an isolated course of GERD ( $p < 0.01$ ) and 1.3 times - with AIT ( $p < 0.01$ ). The level of IL-1 $\beta$  significantly exceeded the norm, both in the group of patients with a combination of GERD and AIT and in groups with isolated GERD and AIT,  $p < 0.01$ . Studying the levels of IL-18 and TNF- $\alpha$  showed a significant increase in all groups of patients ( $p < 0.01$ ), with its greatest value in patients with comorbidity of GERD and AIT. The activity of antioxidant enzymes was studied. The level of total antioxidant activity, glutathione peroxidase, glutathione reductase and reductive glutathione showed its decrease in all cases with the lowest numbers in patients with comorbidity of GERD with AIT ( $p < 0.01$ ).

The activity of factors that modulate oxidative stress was studied. GERD and AIT are accompanied by an increase in the level of mitochondrial manganese-superoxide dismutase: in patients of the main group was 2 times higher than the norm ( $p < 0.01$ ), in the group with isolated GERD - 1.6 times ( $p < 0.01$ ), in the group on isolated AIT - in 1.7 times ( $p < 0.01$ ). The content of Klotho's protein was increased in all groups ( $p < 0.01$ ), but in the presence of AIT this increase was not significant ( $p > 0.05$ ). The assessment of indicators depending on the morphological characteristics of the esophageal mucosa was carried out. Thus, in the presence of an erosive process the content of 8-isoprostane, caspase-1, IL-1 $\beta$ , IL-18, and TNF- $\alpha$  was significantly higher those in patients without mucosal lesions ( $p < 0.01$ ). The level of total antioxidant activity in the group with combined pathology and in group with isolated GERD was statistically lower in the presence of erosive lesions versus the non-erosive variant ( $p < 0.01$ ). The indicators of the glutathione system also depended on the form of GERD. Their greater suppression was recorded in patients with an erosive form ( $p < 0.01$ ). The most prognostically significant factors of the combined course of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis have been identified: total antioxidant activity, manganese-superoxide dismutase activity, Klotho protein, the definition of which allows to effectively correlate drug measures. The need for prolongation of therapeutic measures after standard therapy of the

disease due to the preservation of changes in the autonomic nervous system, immune status and antioxidant protection has been proven.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, autoimmune thyroiditis, biomarkers, oxidative stress, inflammation, antioxidant system, prognostic model.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АІТ	– автоімунний тиреоїдит
АОС	– антиоксидантна система
ГЕРХ	– гастроезофагіальна рефлюксна хвороба
ГПО	– глутатіонпероксидаза
ГТв	– відновлений глутатіон
ГТр	– глутатіонредуктаза
ЗАА	– загальна антиоксидантна активність
ІК	– індекс Кердо
ІЛ-1 $\beta$	– інтерлейкін-1 $\beta$
ІЛ-18	– інтерлейкін-18
СОД2	– супероксиддисмутаза 2
УЗД	– ультразвукове дослідження
ЕГДС	– відеоезофагогастроуденоскопія
ФНП- $\alpha$	– фактор некрозу пухлини- $\alpha$
Gerd-Q	– gastroesophageal reflux disease questionnaire